



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO
MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
AGROPECUARIAS Y RECURSOS NATURALES

EVALUACIÓN ANALGÉSICA DE LA COMBINACIÓN DE GABAPETINA
CON DEXMEDETOMIDINA Y GABAPENTINA CON FENTANILO EN
PERRAS SOMETIDAS A OVARIOHISTERECTOMÍA BAJO ANESTESIA
GENERAL CON ISOFLURANO

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRO EN CIENCIAS
AGROPECUARIAS Y RECURSOS NATURALES

PRESENTA:

MVZ. Esp. NOÉ GOVEA PÉREZ

El Cerrillo Piedras Blancas, Toluca de Lerdo, Estado de México. Enero 2013



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO
MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
AGROPECUARIAS Y RECURSOS NATURALES

EVALUACIÓN ANALGÉSICA DE LA COMBINACIÓN DE GABAPETINA
CON DEXMEDETOMIDINA Y GABAPENTINA CON FENTANILO EN
PERRAS SOMETIDAS A OVARIOHISTERECTOMÍA BAJO ANESTESIA
GENERAL CON ISOFLURANO

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRO EN CIENCIAS
AGROPECUARIAS Y RECURSOS NATURALES

PRESENTA:

MVZ. Esp. NOÉ GOVEA PÉREZ

COMITÉ DE TUTORES:

D en C. JOSÉ ANTONIO IBANCOVICH CAMARILLO

D en C. JOSÉ MAURO VICTORIA MORA

M en C. MARCO ANTONIO DE PAZ CAMPOS

El Cerrillo Piedras Blancas, Toluca de Lerdo, Estado de México. Enero 2013

Agradecimientos

Deseo expresar mi agradecimiento a todas las personas que han colaborado en la realización de este trabajo y a las personas que me han ayudado a culminar esta etapa de mi vida.

- A los doctores *José Antonio Ibancovich Camarillo, José Mauro Victoria Mora* y *Marco Antonio De Paz Campos* por sus enseñanzas, amistad y el apoyo brindado.
- Al doctor *Abdel –Fattah Zeidam Mohamed Salem*, al maestro *Francisco José Holguín García* y al maestro *Jorge Osorio Avalos* por su invaluable aportación a este trabajo.
- A mis compañeros y amigos del programa de doctorado *Rafael Moran, Carlos Acevedo* y *Eduardo Gutiérrez*.
- A *Karina Barrera* por su invaluable ayuda.
- Al *Hospital Veterinario Para Pequeñas Especies* de la UAEMex por las facilidades brindadas.

Dedicatorias

- A mis padres *David Govea Rocha* y *María Pérez Torres* por su apoyo incondicional en todo momento.
- A mis hermanos *Joel Govea Pérez* y *Aarón Govea Pérez* por ser mis amigos.
- A toda mi familia en general, que siempre ha creído en mí.
- A *Marianita Bravo* que ha sido pilar fundamental de este logro.
- A todos mis amigos, que aunque lejos siempre han estado presentes.
- A los animales utilizados en este estudio.

Lista de abreviaturas	v
Tablas	vii
Figuras	viii
Resumen	x
Summary	xi
CAPÍTULO I	1
Introducción	1
CAPÍTULO II	5
Revisión de literatura	5
1 Anestesia equilibrada	5
2 Dolor	8
2.1 Tipos de dolor	8
2.1.1 Dolor agudo	9
2.1.2 Dolor crónico	10
2.1.3 Dolor nociceptivo	10
2.1.4 Dolor neuropático	10
2.2 Fisiopatología de la nocicepción	11
2.2.1 Sensibilización periférica	14
2.2.2 Sensibilización central	15
2.2.3 Dolor postquirúrgico	16

	<i>Índice</i>
2.3 Analgesia preventiva	18
2.4 Analgesia polimodal	20
2.5 Evaluación del dolor	21
3 Opciones farmacológicas para la prevención y el manejo del dolor postquirúrgico	25
3.1 Opiáceos	25
3.1.1 Mecanismo de acción	27
3.1.2 Efectos adversos	28
3.1.3 Citrato de fentanilo	29
3.2 Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINES)	30
3.2.1 Mecanismo de acción	31
3.2.2 Efectos adversos	31
3.3 Analgésicos locales	32
3.3.1 Mecanismo de acción	33
3.3.2 Efectos adversos	34
3.4 Antagonistas de los receptores <i>N</i>-metil <i>D</i>-aspartado (NMDA) (Ketamina)	35
3.4.1 Mecanismo de acción	36
3.4.2 Efectos adversos	37
3.5 Agonistas de los receptores α_2 adrenérgicos	37
3.5.1 Receptores adrenérgicos	37
3.5.2 Agonistas α_2 adrenérgicos	39
3.5.3 Dexmedetomidina	40
3.5.3.1 Farmacocinética	40

	<i>Índice</i>
3.5.3.2 Farmacodinamia	42
3.5.3.3 Mecanismo del efecto sedante y analgésico	43
3.5.3.4 Efectos adversos	44
3.5.3.5 Principales beneficios del uso clínico de la dexmedetomidina	45
3.6 Anticonvulsivos gabapentinoides	46
3.6.1 Canales de calcio dependientes de voltaje (VGCCs)	46
3.6.2 Gabapentinoides	50
3.6.3 Gabapentina	51
3.6.3.1 Farmacocinética	51
3.6.3.2 Farmacodinamia y mecanismo de analgesia	53
3.6.3.3 Efectos adversos	54
3.6.3.4 Uso clínico de la gabapentina en el manejo del dolor	54
CAPÍTULO III	57
Justificación	57
CAPÍTULO IV	58
Hipótesis	58
CAPÍTULO V	59
Objetivos generales	59
Objetivo particular	59
CAPÍTULO VI	60
Material y método	60

	<i>Índice</i>
1 Animales	60
2 Procedimiento anestésico	61
3 Diseño experimental	62
4 Grupos experimentales	62
4.1 Grupo I (G F):	62
4.2 Grupo II (G Dex):	63
4.3 Grupo III (G Gbp+F):	63
4.4 Grupo IV (G Gbp+Dex):	63
5 Evaluación del dolor	64
6Análisis estadístico	64
CAPÍTULO VII	65
Resultados	65
1 Artículo científico	65
CAPÍTULO VIII	81
Discusión	81
CAPÍTULO IX	84
Conclusiones	84
CAPÍTULO X	85
Referencias bibliográficas	85

Lista de abreviaturas

AINES	Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos
AMPA	Alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico
AMPc	Adenosín monofosfato cíclico
ANOVA	Análisis de varianza de una vía
ASA	Sociedad americana de anestesiólogos
CGRP	Gen relacionado con el péptido de la calcitonina
CO₂	Bióxido de carbono
COX	Ciclooxigenasas
DIVAS	Escala dinámica interactiva visual análoga
DRG	Ganglio de raíz dorsal
EE	Error estándar
FC	Frecuencia cardiaca
FetCO₂	Concentración tidal final de bióxido de carbono
FetIso	Concentración tidal final de isoflurano
GABA	Ácido gamma aminobutírico
G Dex	Grupo dexmedetomidina
G F	Grupo fentanilo
G Gbp+Dex	Grupo gabapentina + dexmedetomidina
G Gbp+F	Grupo gabapentina + fentanilo
IASP	Asociación Internacional Para el Estudio del Dolor
IC	Infusión continua

IPPV	Ventilación por presión positiva intermitente
IV	Intravenosa
kPa	Kilopascal
LC	<i>Locus Coeruleus</i>
NGF	Factor de crecimiento neural
NMDA	N-metyl-D-aspartato
O₂	Oxígeno
OIH	Hiperalgesia inducida por opiáceos
PAG	Sustancia gris periacueductal
PANI	Presión arterial no invasiva
PG	Prostaglandinas
PO	Vía oral
RVM	Médula ventromedial rostral
SNA	Sistema nervioso autónomo
SNC	Sistema nervioso central
SNP	Sistema nervioso periférico
SpO₂	Saturación de la hemoglobina al oxígeno detectada en el pulso
TXA₂	Tromboxano A ₂
VAS	Escala visual análoga
VGCCs	Canales de calcio dependientes de voltaje
WDR	Neuronas de amplio rango dinámico

Tablas

	Página
Tabla 1. (Revisión de literatura)	23
Escala compuesta de Glasgow para la evaluación de la puntuación del dolor (forma corta).	
Tabla 2. (Revisión de literatura)	24
Escala del dolor de la Universidad de Melbourne	
Table 1. (Resultados)	79
Influence of the combinations of gabapentin with fentanyl and gabapentin with dexmedetomidine on some clinical parameters and DIVAS score in dogs	
Tabla 1. (Resultados)	80
Influencia de las combinaciones gabapentina con fentanilo y gabapentina con dexmedetomidina sobre algunos parámetros clínicos y escala DIVAS en perros.	

Figuras

Figura		Página
Figura 1.	Reserva celular funcional celular en animales sanos y enfermos con la utilización de un sólo agente anestésico, comparada con la reserva celular funcional en animales sanos y enfermos, anestesiados mediante una técnica equilibrada. Modificado de Tendillo y Santos, 2006.	7
Figura 2.	Láminas que componen el asta dorsal de la médula espinal, características de las fibras aferentes y eferentes. Tomado de Fox, 2010.	12
Figura 3.	Nocicepción, dolor inflamatorio. El tejido dañado libera mediadores químicos que da origen a la sopa inflamatoria que activa o modifica la respuesta al estímulo en las fibras aferentes nociceptivas. Modificado de Scholz y Woolf, 2002.	13
Figura 4.	La lesión tisular inicia alteraciones sobre las vías del dolor periféricas y centrales. La sensibilización de los nociceptores periféricos altera la transducción e incrementa la conducción de estímulos nociceptivos al SNC. Las neuronas WDR sufren prolongadas alteraciones en respuesta a la actividad de los nociceptores periféricos. Tomado de Dahl y Møiniche, 2004.	15
Figura 5	Que muestra la zona de hiperalgesia primaria y secundaria o sensibilización central. Modificada de Tendillo y Santos, 2006.	17
Figura 6.	Comportamiento de la analgesia preventiva en estudios experimentales (A) y en estudios clínicos (B). La analgesia preventiva en los estudios experimentales suele tener mejores resultados en comparación con los estudios clínicos debido principalmente al menor daño generado en los estudios experimentales. En los estudios clínicos se puede generar sensibilización central, no solo durante el procedimiento quirúrgico, ya que también esto ocurre en el periodo	19

postquirúrgico. Tomado de Dahl y Møiniche, 2004.

- | | | |
|------------------|--|----|
| Figura 7. | Representación gráfica de la escala visual análoga (VAS). | 22 |
| Figura 8. | Arreglo de una subunidad de los canales de calcio dependientes de voltaje. El poro formado por la subunidad δ_1 contiene un filtro selectivo por voltaje y contiene los sitios de unión de los bloqueadores de estos canales. Tomado de Klugbauer et al., 2003. | 48 |
| Figura 9. | La interacción de la gabapentina con la subunidad accesorio con los canales de calcio reduce la expresión funcional de los canales de calcio dependientes de voltaje en la sinapsis del asta dorsal. Modificado de Miljanich et al., 2012. | 53 |

Resumen

En seres humanos y animales, la gabapentina, dexmedetomidina y el fentanilo, son drogas utilizadas para el manejo del dolor perioperatorio, sin embargo, en animales, el uso de gabapentina para este propósito es relativamente nuevo. Este estudio fue diseñado para comparar la analgesia postoperatoria que proporciona la combinación de gabapentina con dexmedetomidina y gabapentina con fentanilo en perras sometidas a ovariectomía electiva. En este estudio se utilizaron 20 perras que fueron sometidas a ovariectomía electiva y se distribuyeron de manera aleatoria en 4 grupos con 5 perras cada uno. Durante la anestesia el grupo I (*G F*) recibió fentanilo en infusión continua (IC) a una dosis de $5-10 \mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$, el grupo II (*G Dex*) recibió dexmedetomidina en IC $2-3 \mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$, el grupo III (*G Gbp+F*) se le administró una dosis preoperatoria de gabapentina a 10 mg kg^{-1} seguido de fentanilo en IC a $5-10 \mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ y al grupo IV (*G Gbp+Dex*) se le administró una dosis preoperatoria de gabapentina a 10 mg kg^{-1} seguido de dexmedetomidina en IC $2-3 \mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$. El grado de analgesia fue evaluado posteriormente a las 2, 4, 6, 8 y 12 horas de acuerdo a la escala dinámica interactiva visual análoga (DIVAS, *por sus siglas en inglés*). Los grupos III (*G Gbp+F*) (2 hrs) 22.0 ± 2.0 , (4 hrs) 22.0 ± 4.8 , (6 hrs) 18.0 ± 2.0 , (8 hrs) 14.0 ± 4.0 , (12 hrs) 18.0 ± 2.0 (media \pm EE) y IV (*G Gbp+D*) (2 hrs) 14.0 ± 9.2 , (4 hrs) 7.5 ± 2.5 , (6 hrs) 7.5 ± 2.5 , (8 hrs) 10.0 ± 4.0 , (12 hrs) 10.0 ± 4.1 generaron mejor analgesia en comparación al resto de los grupos. Sin embargo, el grupo IV (*G Gbp+Dex*) presentó mejor analgesia respecto al grupo III (*G Gbp+F*) a la cuarta y sexta hora de evaluación postquirúrgica en las evaluaciones de las (4 hr) 22.0 ± 4.8 vs 7.5 ± 2.5 y (6 hr) 18.0 ± 2.0 vs 7.5 ± 2.5 . La combinación de diferentes drogas analgésicas que actúan a diferentes niveles del proceso nociceptivo, parece ser la mejor opción para el manejo del dolor postquirúrgico.

Summary

Gabapentin, dexmedetomidine, and fentanyl are drugs used for treating perioperative pain in humans and animals; however, in animals is recent the use of gabapentin for this purpose. This study was designed to compare postoperative analgesia providing the combination of gabapentin with dexmedetomidine *versus* gabapentin with fentanyl combination in bitches undergoing ovariohysterectomy. Twenty bitches undergoing ovariohysterectomy were used in randomized design and distributed into 4 groups. During anesthesia, the group I (*G F*) received fentanyl continuous rate infusion (CRI) to $5\text{--}10\ \mu\text{g kg}^{-1}\text{ h}^{-1}$, the group II (*G Dex*) received dexmedetomidine CRI to $2\text{--}3\ \mu\text{g kg}^{-1}\text{ h}^{-1}$, the group III (*G Gbp+F*) was administered with 10 mg kg^{-1} gabapentin preoperatively followed of fentanyl CRI to $5\text{--}10\ \mu\text{g kg}^{-1}\text{ h}^{-1}$ and the group IV (*G Gbp+Dex*) was administered with 10 mg kg^{-1} gabapentin preoperatively followed dexmedetomidine CRI to $2\text{--}3\ \mu\text{g kg}^{-1}\text{ h}^{-1}$. The degree of analgesia was subsequently assessed at different times at 2, 4, 6, 8 and 12 hours based on dynamic interactive visual analogue scale (DIVAS). In general, the groups III (*G Gbp+F*) (2 hr) 22.0 ± 2.0 , (4 hr) 22.0 ± 4.8 , (6 hr) 18.0 ± 2.0 , (8 hr) 14.0 ± 4.0 , (12 hr) 18.0 ± 2.0 (mean \pm SEM) and IV (*G Gbp+Dex*) (2 hr) 14.0 ± 9.2 , (4 hr) 7.5 ± 2.5 , (6 hr) 7.5 ± 2.5 , (8 hr) 10.0 ± 4.0 , (12 hr) 10.0 ± 4.1 appear better analgesia than the remaining groups. However the group IV (*G Gbp+Dex*) had higher analgesia *versus* the group III (*G Gbp+F*) at 4 (22.0 ± 4.8 *vs* 7.5 ± 2.5) and 6 (18.0 ± 2.0 *vs* 7.5 ± 2.5) hours of the postoperative assessment. Combination of different analgesic drugs at various levels in the pain pathways seems to be the best choice for postoperative pain management, while the combination of dexmedetomidine and gabapentin represent a new potential alternative for the management of postoperative pain.

CAPÍTULO I

Introducción

En el pasado, el hombre consideraba que los animales por encontrarse en un peldaño inferior dentro de la escala evolutiva, no podían experimentar sensación alguna de dolor. Esta creencia llegaba al punto de afirmar que, ante un estímulo doloroso durante o posterior a una intervención quirúrgica, los movimientos violentos, la emisión de sonidos y los cambios en el comportamiento del animal, se relacionaban con una respuesta del sistema nervioso autónomo o simplemente, con reflejos musculares incontrolables.

En la última década, se ha demostrado que las características neuroanatómicas y neurofisiológicas para el procesamiento nociceptivo del dolor, entre el hombre y los animales son muy parecidas; por esta razón la respuesta de dolor de los animales, guarda una estrecha semejanza con lo estudiado en el ser humano (Hellebrekers, 2000).

El dolor de origen quirúrgico, puede desencadenar dolor somático, visceral o neuropático. Esta activación del proceso nociceptivo se debe a la manipulación y daño tisular ocasionado por el acto quirúrgico. El dolor neuropático es difícil de tratar y poco responsivo al tratamiento con opiáceos (Arner y Meyerson, 1998) y analgésicos

antiinflamatorios no esteroideos (Max, 1994). Sin embargo, varias vías del dolor neuropático pueden ser el objetivo de analgésicos no convencionales o adyuvantes como son los fármacos antiepilépticos (Field et al., 1997; Rogawsky y Löscher 2004) y antidepresivos (Max, 1994).

La gabapentina se correlaciona estructuralmente al ácido gamma aminobutírico (GABA), que originalmente se desarrolló como un fármaco antiepiléptico. Debido a su corta vida media, la gabapentina no es el tratamiento primario de la epilepsia y por lo general se reserva en casos refractarios (Vollmer et al., 1986; Kukanich y Cohen, 2009) o como adyuvante al tratamiento primario. En seres humanos la gabapentina ha sido utilizada en distintos síndromes dolorosos de tipo neuropático (Backjona et al., 1998; Bone et al., 2002; To et al., 2002; Mathiesen et al., 2007; Menda et al., 2010).

La administración de gabapentina ha demostrado disminuir los requerimientos y tolerancia de los opiáceos (Gilron et al., 2003). De la misma manera la administración perioperatoria de gabapentina ha demostrado disminuir el grado de dolor en distintos procedimientos quirúrgicos de tejidos blandos (Dirks et al., 2002; Pandey et al., 2005; Grover et al., 2009). En años recientes la gabapentina ha sido utilizada como adyuvante en el tratamiento multimodal del dolor postquirúrgico, sin embargo, esta no ha sido recomendada para su utilización rutinaria en el terreno clínico. Se requieren de mayor número de estudios que

establezcan la dosis, eficacia, efectos adversos, y duración del tratamiento (Tiippana et al., 2007).

En distintos modelos de experimentación la gabapentina ha demostrado poseer efectos analgésicos en el dolor agudo y neuropático. La gabapentina disminuye la sensibilización de las neuronas encefálicas y del asta dorsal de la médula espinal (Feng et al., 2003; Vinik, 2005).

El mecanismo de acción de la gabapentina es probablemente mediada por la unión a las subunidades $\alpha_2\delta$ -1 presinápticas de los canales de calcio dependientes de voltaje; la expresión de estos es regulada en los ganglios de las raíces dorsales y la médula espinal después de un traumatismo quirúrgico (Rose y Kam, 2002). Otro mecanismo propuesto es el aumento de GABA en el cerebro y la reducción de neurotransmisores de monoamina y aumento de la concentración de serotonina en sangre.

A pesar del incremento de fármacos analgésicos adyuvantes en medicina veterinaria, existen pocos estudios que documenten los efectos analgésicos de la gabapentina sola o en combinación, en diferentes tipos de dolor en el perro (Davis et al., 2007; Cashmore et al., 2009; Wolfe y Paoma, 2010).

Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia analgésica de la gabapentina como complementó de la analgesia opioide utilizando citrato de fentanilo, así como con un agonista de los receptores α_2 adrenérgicos como la dexmedetomidina en perras sometidas a ovariectomía electiva.

Revisión de literatura

1. Anestesia equilibrada

El término de anestesia equilibrada fue acuñado por Ludy en 1926 para referirse al uso de la combinación de fármacos con la finalidad de prevenir y controlar el dolor perioperatorio. Este principio está basado en la administración de analgésicos tradicionales como los opiáceos, analgésicos antiinflamatorios no esteroideos, técnicas de analgesia local y regional, así como la utilización de adyuvantes. La combinación de distintos fármacos analgésicos, se conoce como analgesia polimodal (parte fundamental de la anestesia equilibrada), lo cual proporciona una mejor analgesia y menos efectos adversos en comparación cuando se utiliza un solo analgésico. Por otro lado la utilización de analgésicos disminuye los requerimientos de los anestésicos conservando la reserva funcional celular del paciente durante el procedimiento anestésico - quirúrgico (Hebert, 1948).

Actualmente la anestesia equilibrada se ha separado en tres componentes principales: la inconsciencia, la analgesia y relajación muscular, que son controladas a través de fármacos hipnóticos, analgésicos y agentes bloqueadores neuromusculares, respectivamente (Kurata,

2010). Por lo tanto, la anestesia equilibrada tiene por objetivo alcanzar metas específicas durante el procedimiento anestésico a través de la administración de pequeñas dosis de múltiples fármacos específicos, con el fin de obtener los tres componentes de la anestesia equilibrada (Campbell y Saxen, 1994).

La anestesia equilibrada conlleva a múltiples beneficios que se ven reflejados directamente sobre la homeostasis del paciente como son; adecuado funcionamiento neurológico, disminución en la respuesta a las catecolaminas endógenas liberadas como respuesta al estrés anestésico-quirúrgico y estabilidad hemodinámica (Jellish et al., 1994; Ledowsky et al., 2005). De la misma forma, en la medicina veterinaria la anestesia equilibrada disminuye los requerimientos de anestésicos inhalatorios disminuyendo así los efectos depresores sobre el sistema cardiovascular, mejorando así la calidad de la anestesia (Pypendop y Ilkiw, 2005) (Fig. 1).

Debemos recordar que uno de los principales conceptos de la anestesia equilibrada es la analgesia. La utilización de una sola droga para tratar de proporcionar los componentes de la anestesia equilibrada trae consigo efectos depresores del sistema nervioso central, depresión cardiovascular y respiratoria así como efectos tóxicos irreversibles (Tranquilli et al., 2007).

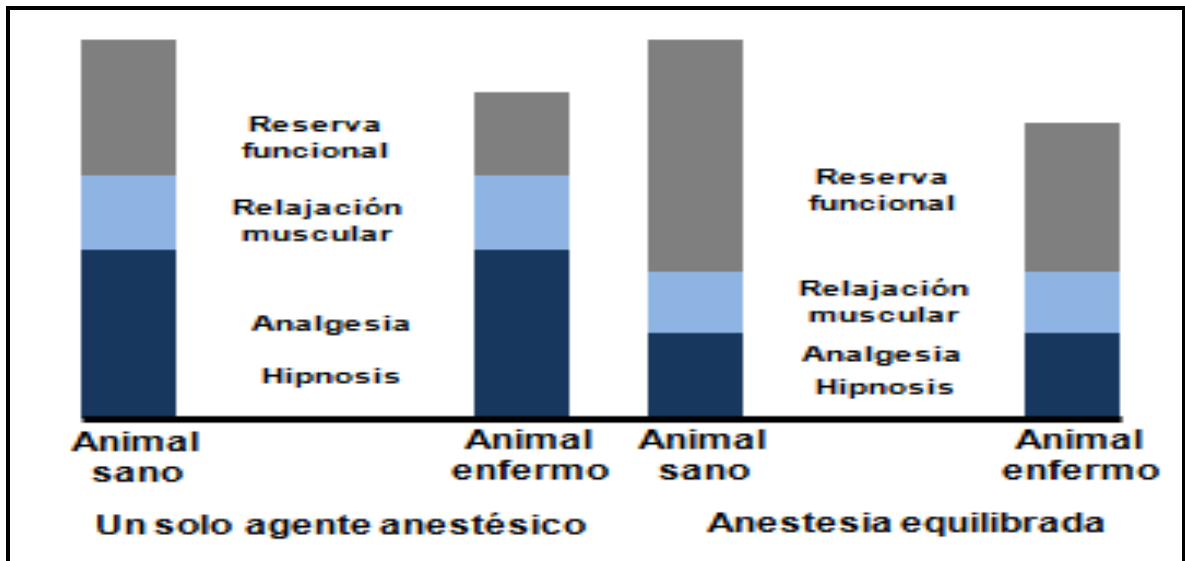


Figura 1. Reserva celular funcional celular en animales sanos y enfermos con la utilización de un sólo agente anestésico, comparada con la reserva celular funcional en animales sanos y enfermos, anestesiados mediante una técnica equilibrada. Modificado de Tendillo y Santos, 2006.

Para lograr una adecuada analgesia durante la anestesia, se requiere de la utilización de diferentes fármacos que actúen a distintos niveles del proceso de nocicepción. Dentro de los fármacos que podemos utilizar con este fin, encontramos a los analgésicos opiáceos, analgésicos locales, analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y adyuvantes como los anestésicos disociativos, agonistas de los receptores α_2 adrenérgicos (Pediatrics Anesthesia, 2012). Recientemente un número importante de estudios realizados en seres humanos, sugieren la utilización de anticonvulsivos como la gabapentina y pregabalina para el manejo del dolor perioperatorio (Power, 2011).

2. Dolor

El dolor, es un mecanismo de protección mediante el cual el organismo reacciona ante un estímulo doloroso retirando la zona afectada, evitando de ésta manera una lesión más grave. Este fenómeno se denomina dolor fisiológico y desempeña un importante papel de protección. Éste tipo de dolor es diferente al que se produce después de la lesión de los tejidos (Woolf, 1989).

El dolor es un fenómeno fisiológico cuyo objetivo final es producir respuestas que sirvan para advertir y proteger al individuo del daño inminente o potencial a los tejidos, contribuyendo así a mantener la integridad corporal y la supervivencia (Driessen, 2007).

El dolor ha sido definido, por la Asociación Internacional Para el Estudio del Dolor (IASP) como una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada al daño tisular real o potencial y que puede ser descrita en términos de la magnitud de dicho daño (Perl, 2007; Merskey, 1994).

2.1 Tipos de dolor

El dolor puede clasificarse en función de su duración, causa y efecto, según se detalla a continuación.

2.1.1 Dolor agudo

Es la consecuencia sensorial inmediata a la activación del sistema nociceptivo, como una señal de alarma disparada por los sistemas protectores del organismo. Es ocasionado, normalmente, por un daño tisular somático o visceral y se desarrolla temporalmente siguiendo de cerca el proceso de reparación y cicatrización de la lesión causal. Si no existen complicaciones, el dolor agudo desaparece con la lesión que lo originó. El dolor agudo como consecuencia o no de una cirugía, conlleva la posible aparición de múltiples alteraciones en el organismo, que aumentan la morbilidad y la mortalidad (Yeager et al., 1987; Cullen et al., 1985).

Básicamente se conocen dos tipos de dolor agudo: el somático y el visceral. El dolor somático, definido por la combinación de nociceptores específicos y el sistema nervioso periférico (SNP), afecta a la piel, músculos, articulaciones, ligamento o huesos. Se trata de un dolor bien localizado, circunscrito a la zona dañada y caracterizado por sensaciones claras y precisas. Por otra parte, el dolor visceral, es una combinación de nociceptores inespecíficos y el sistema nervioso autónomo (SNA), siendo interno, difuso y mal localizado y a menudo produce dolor referido en zonas distantes de la víscera que lo origina (Yeager et al., 1987; Cullen et al., 1985).

2.1.2 Dolor crónico

Se define como el dolor persistente, por al menos durante un mes y que puede desaparecer una vez que la causa primaria cede. Generalmente, el dolor crónico es un signo de enfermedad persistente, cuya evolución conlleva la presencia de dolor, aún en ausencia de lesión periférica (Bonica, 1990).

2.1.3 Dolor nociceptivo o fisiológico

El dolor nociceptivo es una forma que aparece en todos los individuos normales, como consecuencia de estímulos que producen daño o lesiones de órganos somáticos o viscerales. Por tanto, viene a ser el resultado de la activación neurofisiológica de los nociceptores periféricos, de las vías centrales y de la corteza cerebral. Al dolor nociceptivo también se le conoce como dolor normal, sensorial o fisiológico y como tal, forma parte de sensaciones normales como la visión, tacto, frío, calor, o presión (Cerveró, 1986).

2.1.4 Dolor neuropático

El dolor neuropático es un tipo de dolor anormal o patológico y es el resultado de una lesión del sistema nervioso central o periférico. En este tipo de dolor, el sistema nociceptivo se comporta de forma anormal, derivando en una alteración del sistema neurofisiológico encargado del procesamiento de señales nociceptivas. Los estímulos fuertes y/o prolongados pueden producir alteraciones en el sistema nociceptivo, tan intensas, que

provocan variaciones neurológicas en las que se pierde la relación entre la lesión y el dolor (Buback et al., 1996).

Algunos ejemplos del dolor neuropático, son aquellos que se presentan espontáneamente sin que se produzca una lesión causal, las reducciones anormales del umbral del dolor y el dolor producido por el tacto y por estímulos mecánicos de baja intensidad. El síntoma más característico del dolor neuropático es la pérdida de la relación entre lesión tisular y el propio dolor (Cerveró, 1986).

2.2 Fisiopatología de la Nocicepción

La nocicepción se inicia con la activación específica de fibras nociceptivas A δ y C, que son capaces de responder solo a umbrales altos con características particulares como: térmicas, mecánicas y químicas. Ésta característica de detectar solo este tipo de estímulos de alto umbral, hace que se diferencien de las neuronas sensoriales, quienes solo responden a estímulos inocuos. Sin embargo, éstas características fisiológicas normales pueden ser substancialmente modificadas como respuesta al daño tisular, inflamación o por lesión directa del sistema nervioso (Scholz y Woolf, 2002).

Las fibras nociceptivas A δ se caracterizan por estar ligeramente mielinizadas, con un diámetro de 2-5 μm y velocidad de transmisión de 5-15 m s^{-1} , se encuentran distribuidas

por la superficie corporal, músculos, viseras y articulaciones; transmiten el dolor de forma rápida, punzante y bien localizado, haciendo sinapsis con las neuronas de segundo orden a nivel de la lámina I y V del asta dorsal de la médula espinal (Steeds, 2009). Por su parte, las fibras C son amielínicas, con un diámetro $< 2 \mu\text{m}$, de conducción difusa y lenta, alcanzando velocidades de $0.5\text{-}2.0 \text{ m s}^{-1}$. Su unión a las neuronas de segundo orden en la médula espinal es sobre la lámina II del asta dorsal (sustancia gelatinosa) (Millan, 1999) (Fig. 2).

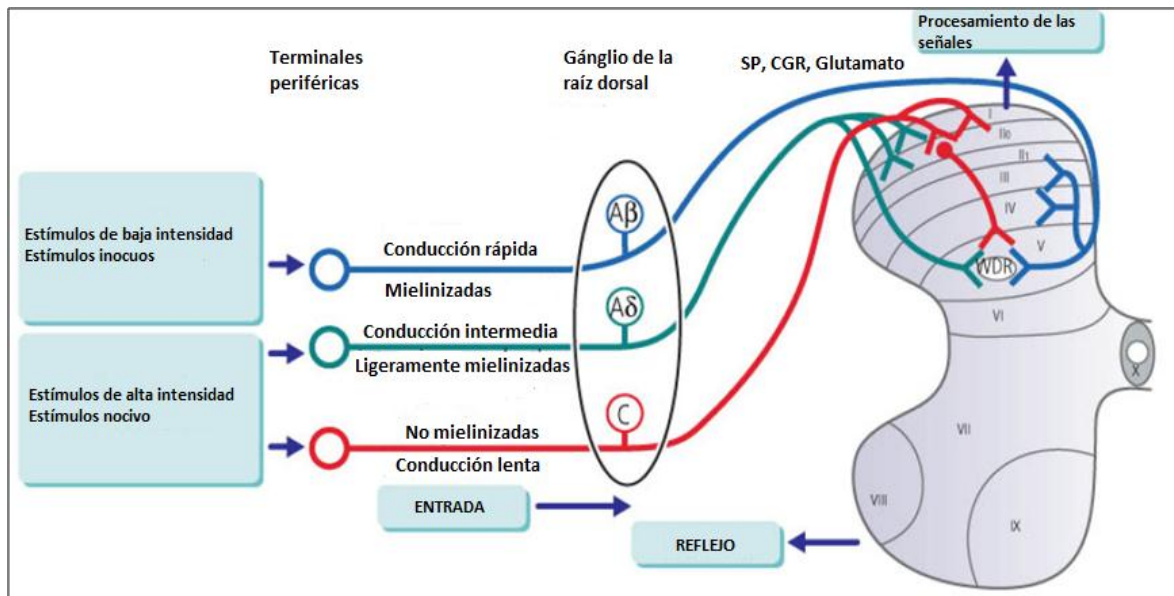


Figura 2. Láminas que componen el asta dorsal de la médula espinal, características de las fibras aferentes y eferentes. Tomado de Fox, 2010.

La activación de las fibras nociceptivas Aδ y C se produce cuando sus receptores y canales iónicos son expuestos a sustancias algógenas liberadas después del daño tisular e inflamación. Dentro de estas sustancias algógenas se incluye a los protones extracelulares, ácido araquidónico y otros metabolitos lipídicos, serotonina, bradicinina, nucleótidos y factor de crecimiento neural (NGF, *por sus siglas en inglés*), entre otros, que en su conjunto

también son conocidos como “sopa inflamatoria o sensibilizadora” (Yong-ying y Ru-Rong, 2010; Julius y Basbaum, 2001) (Fig. 3).

Después que se han captado los estímulos nocivos, estos son convertidos en señales eléctricas (potenciales de acción) que viajan a lo largo de los axones de las fibras A δ y C, logrando desplazarse de la periferia hacia el asta dorsal de la médula espinal (Serpell, 2005).

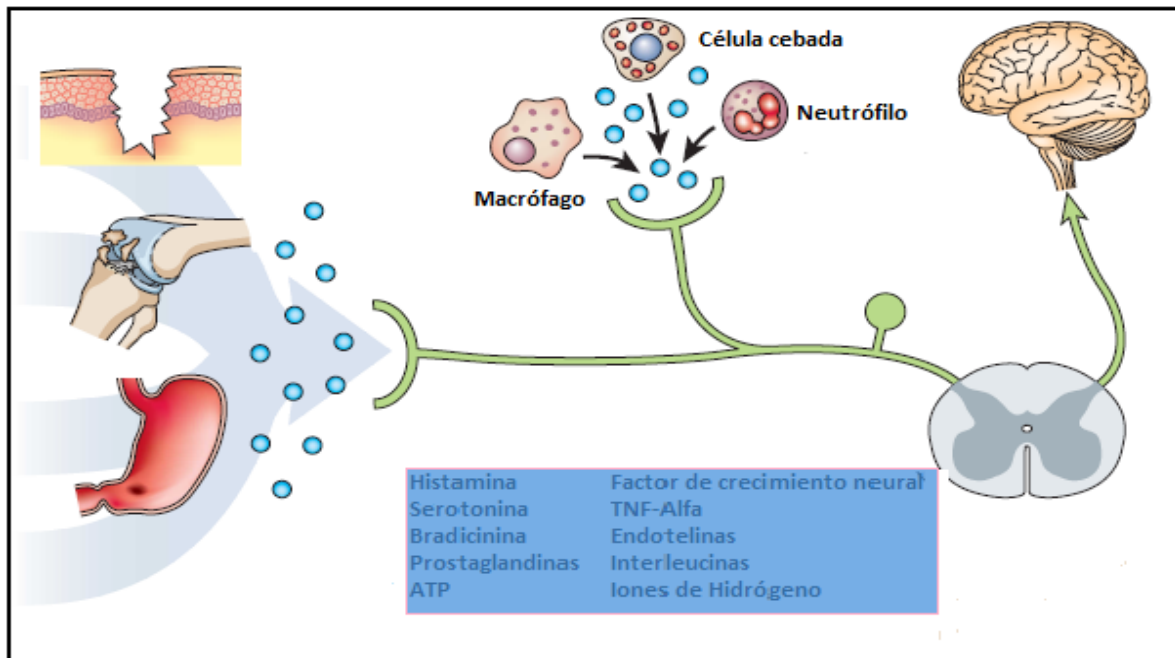


Figura 3. Nocicepción, dolor inflamatorio. El tejido dañado libera mediadores químicos que da origen a la sopa inflamatoria que activa o modifica la respuesta al estímulo en las fibras aferentes nociceptivas. Modificado de Scholz y Woolf, 2002.

Los potenciales de acción provenientes de las fibras nociceptivas periféricas son recogidos por las neuronas localizadas en el asta dorsal, cuyos axones constituyen parte de los tractos (espinotalámico, espinoreticulotalámico, etc.) que proyectan la información a varios niveles

supraespinales como lo son el tronco cerebral y el diencefalo, incluyendo el tálamo, sustancia gris periacueductal, región parabraquial, formación reticular de la médula, complejo amigdalóide, núcleo septal e hipotálamo entre otros (Almeida et al., 2004).

Finalmente, existen dos tipos de neuronas ubicadas en el tálamo que componen la última parte de las vías implicadas en la integración de los estímulos nociceptivos: 1) las neuronas ventroposterolaterales que proyectan sus axones en las áreas somatosensoriales S1 y S2 de la corteza parietal, donde las características de las señales nociceptivas son diseñadas y 2) las neuronas en el tálamo medial quienes proyectan sus axones en la corteza frontal, corteza insular y corteza cingular anterior, donde se generan las respuestas emocionales más complejas al dolor (Calvino y Grilo, 2006).

2.2.1 Sensibilización periférica

Después de la producción y liberación de mediadores químicos provenientes de células dañadas, neuronas sensitivas periféricas y células inflamatorias, existen profundos cambios funcionales tanto en neuronas nociceptivas lesionadas como en las intactas, generando hiperalgesia y alodinia periféricas. (Viñuela-Fernández et al., 2007; Baron et al., 2010). Estos cambios son capaces de activar y sobrerregular la expresión de canales iónicos (principalmente canales dependientes de voltaje de sodio y calcio) alterando las propiedades de las membranas neuronales, de tal forma que la generación de descargas ectópicas espontáneas se ven favorecidas (Hans-Georg et al., 2006; Nickel et al., 2012).

Estos cambios promueven la liberación de neurotransmisores sobre las neuronas postsinápticas del asta dorsal de la médula espinal y propagan las señales nociceptivas hacia los centros superiores del SNC (Dickenson, 2010) (Fig. 4).

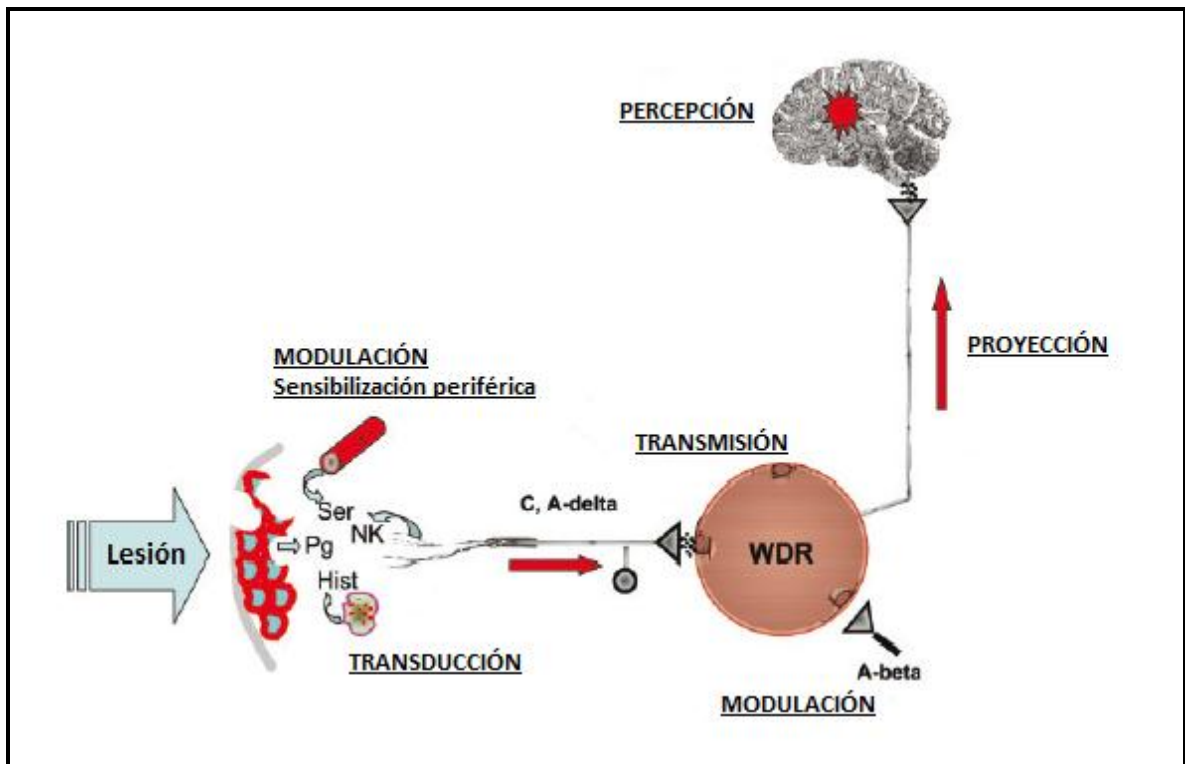


Figura 4. La lesión tisular inicia alteraciones sobre las vías del dolor periféricas y centrales. La sensibilización de los nociceptores periféricos altera la transducción e incrementa la conducción de estímulos nociceptivos al SNC. Las neuronas WDR sufren prolongadas alteraciones en respuesta a la actividad de los nociceptores periféricos. Tomado de Dahl y Møiniche, 2004.

2.2.2 Sensibilización central

Como consecuencia de la hiperactividad de los nociceptores periféricos, ocurren cambios dramáticos secundarios en la médula espinal, que se reflejan como un incremento de la excitabilidad de las neuronas de amplio rango dinámico (WDR, *por sus siglas en inglés*), manifestándose como un incremento de la actividad neuronal, expansión de los campos

receptivos y por difusión de la hiperexcitabilidad a otros segmentos. A este conjunto de fenómenos se les conoce como sensibilización central y es mantenida por fibras tipo C patológicamente sensibilizadas (Baron, 2006). Este proceso de sensibilización central comienza luego de que un estímulo intenso causa liberación de glutamato y otros péptidos co-reguladores, que activan los receptores alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico (AMPA) provocando una intensa despolarización de la membrana y consecuentemente, la activación de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) debido a que el estímulo inhibe al bloqueo por magnesio que mantiene desactivados a estos receptores (Zimmermann, 2001; Fornasari, 2012) (Fig. 4).

2.2.3 Dolor postquirúrgico

Durante el periodo quirúrgico, las lesiones tisulares resultan en una intensa estimulación nociceptiva, que junto a las lesiones de las fibras nerviosas pueden dar origen a modificaciones reversibles o sostenidas (o ambas) sobre el sistema nervioso periférico y central, favoreciendo la amplificación y persistencia del dolor (Burke y Shorten, 2009).

Diversos estudios desarrollados en animales, sugieren que los mecanismos de dolor causado por la incisión quirúrgica difieren de otros estados de dolor inflamatorio y neuropático. Se cree que la hiperalgesia localizada en la región de la incisión es a consecuencia de la estimulación de las fibras nociceptivas A δ y C y por la conversión de los nociceptores mecánicos insensibles o silenciosos de las fibras A δ a nociceptores

mecánicamente sensibles, contribuyendo al mantenimiento de la hiperalgesia después de la incisión. Estudios adicionales muestran un rol importante de los receptores AMPA en la inducción del dolor después de la incisión, en la hiperalgesia y en la sensibilización de la neuronas del asta dorsal contribuyendo a dolor postquirúrgico (Wu y Raja, 2011). Así mismo, la sensibilización central probablemente sea el origen de la hiperalgesia secundaria, que es definida como el aumento de la nocicepción a estímulos mecánicos en el área adyacentes o alejadas del sitio de la lesión (Pogatzki-Zahn et al., 2007) (Fig. 5).

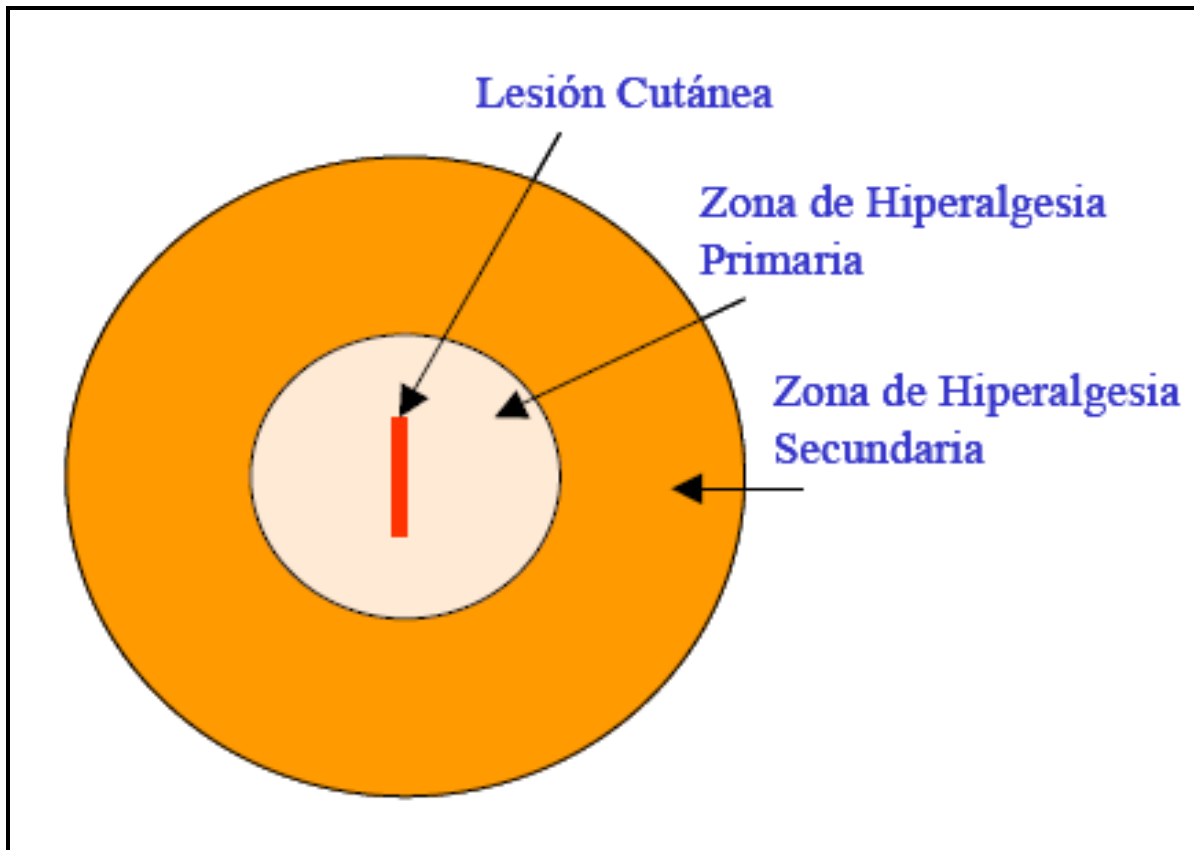


Figura 5. Que muestra la zona de hiperalgesia primaria y secundaria o sensibilización central. Modificada de Tendillo y Santos, 2006.

2.3 Analgesia preventiva

La idea de la prevención del dolor se introdujo por primera vez en 1913 por el cirujano estadounidense George W. Crile. Él fue uno de los primeros personajes en introducir el concepto de tratar el dolor antes de su inicio, tuvo la capacidad de observar que si la transmisión del dolor es bloqueada antes de la incisión quirúrgica inicial, la mortalidad postquirúrgica se reducía. Esta técnica analgésica inicialmente se propuso como un medio preventivo para el manejo del shock postoperatorio, sin embargo, los defensores de esta técnica, posteriormente la llamaron analgesia preventiva, debido a que notaron una marcada disminución de la intensidad y duración del dolor postoperatorio (Kelly et al., 2001).

Entre los médicos que se encontraban a favor de la analgesia preventiva estaban Wall y Woolf, el último sugirió que simples cambios en el tiempo en que es administrado el tratamiento analgésico, puede tener efectos profundos sobre el dolor postquirúrgico (Dahl y Møiniche, 2004).

Como base de los estudios clínicos, usualmente se utilizan tres definiciones para referirse a la analgesia preventiva: 1) tratamiento analgésico que comienza antes de la cirugía, 2) tratamiento que previene el establecimiento de la sensibilización central causada por la incisión quirúrgica (solo periodo quirúrgico) y 3) tratamiento que impide el establecimiento de la sensibilización central causada por heridas quirúrgicas y lesiones inflamatorias

(incluye el periodo quirúrgico y el periodo postquirúrgico mediato). Con base en la última definición, el tratamiento analgésico preventivo requiere de la eficacia farmacológica del tratamiento y que éste se extienda hasta el periodo postquirúrgico (Weiskopf, 2000).

En resumen, las metas de la analgesia preventiva son disminuir el dolor agudo después de la lesión a los tejidos, prevenir la modulación patológica del SNC que ocurre después la captación de estímulos nociceptivos y finalmente prevenir el desarrollo del dolor crónico (Kandil et al., 2012) (Fig. 6).

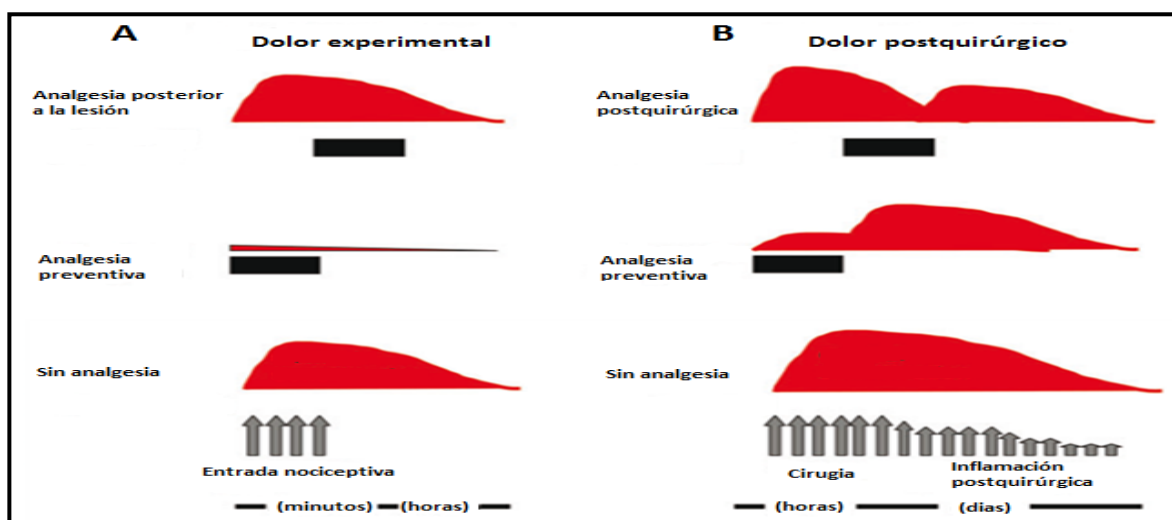


Figura 6. Comportamiento de la analgesia preventiva en estudios experimentales (A) y en estudios clínicos (B). La analgesia preventiva en los estudios experimentales suele tener mejores resultados en comparación con los estudios clínicos debido principalmente al menor daño generado en los estudios experimentales. En los estudios clínicos se puede generar sensibilización central, no solo durante el procedimiento quirúrgico, ya que también esto ocurre en el periodo postquirúrgico. Tomado de Dahl y Møiniche, 2004.

2.4 Analgesia polimodal

La prevalencia del dolor crónico después de procedimientos quirúrgicos como las amputaciones, toracotomía, mastectomía, cesárea e histerectomía, es considerada como alta. Entre los factores de riesgo para que se implante el dolor crónico, se encuentran una serie de condiciones como son la edad, el género, etc., sin embargo, uno de los factores de más consistencia que predispone al desarrollo del dolor crónico, es la aparición del dolor agudo postquirúrgico. Debido a ello, se vuelve esencial un adecuado manejo del dolor posquirúrgico (Nikolajsen y Minella, 2009).

El concepto de analgesia polimodal fue introducido en la década de los 90's, con el objetivo de mejorar la analgesia perioperatoria mediante la combinación de diferentes clases de analgésicos con efectos aditivos o sinérgicos, con la intención de mejorar la seguridad y la eficacia debido a los diferentes mecanismos de acción y a el perfil de los efectos secundario de cada uno (Gärtner et al., 2012; White y Kehlet, 2010).

Otro de los objetivos principales de la analgesia polimodal, es reducir los requerimientos de los opiáceos y sus efectos secundarios (Beaupre et al., 2012). Para que estos objetivos se logren, la analgesia polimodal se basa en la combinación de múltiples técnicas entre las que se encuentran la analgesia preventiva, técnicas regionales, técnicas neuroaxiales, administración de opiáceos, AINES (Swarm et al., 2001) y la utilización de adyuvantes

(Rusy et al., 2010). La terapia puede estar dirigida a la periferia (a lo largo de los axones sensoriales) y/o a nivel del SNC a través de la utilización de un solo fármaco o de una combinación múltiple, administrada de forma continua o intermitente (Kelly et al., 2001).

2.5 Evaluación del dolor

La evaluación del dolor es crítica para las intervención farmacológica en el manejo del dolor. Mientras que el dolor es una experiencia altamente subjetiva, su manejo requiere de normas objetivas de cuidado (Fink, 2000).

Debido a ello, la evaluación del dolor en los animales se basa principalmente en observar la conducta del paciente y la interpretación del evaluador. La combinación de los parámetros conductuales y fisiológicos proporcionan mayor información sobre la intensidad del dolor que presentan los animales (Tranquilli et al., 2007; Gaynor y Muir, 2009a).

Con el propósito de tener una guía para el apoyo analgésico, médico o tratamiento quirúrgico, los investigadores han desarrollado diversas escalas para la evaluación del dolor en los perros, gatos y animales de producción. A continuación se realizará una pequeña reseña de las escalas del dolor más comunes, mencionadas por Gaynor y Muir (2009a) y Tranquilli et al., (2007) para la evaluación del dolor agudo.

Escala visual análoga (VAS): está clasificada como una escala semiobjetiva, que típicamente se representa con una línea recta horizontal de 100 mm de longitud, donde su extremo inicial indica ausencia de dolor y su extremo final indica dolor insoportable (Fig. 7).

Escala dinámica interactiva visual análoga (DIVAS): la escala DIVAS se considera como una extensión de la escala VAS, ya que la escala se representa de la misma forma (Fig. 7). Además, en ésta escala, el paciente primero es observado a distancia, para posteriormente manipular la zona de la herida y así poder dar la puntuación.

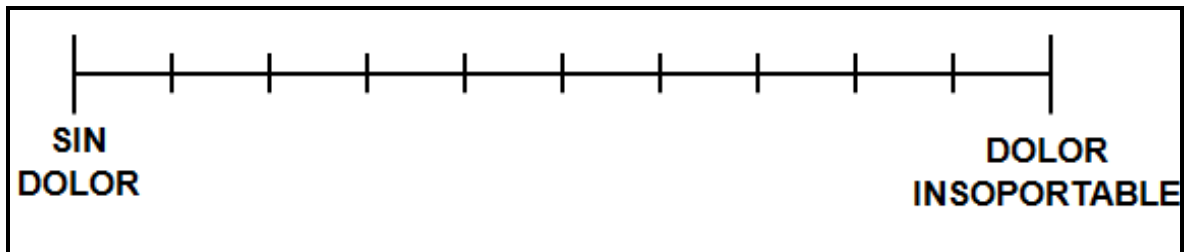


Figura 7. Representación gráfica de la escala visual análoga (VAS).

Escala compuesta de Glasgow para la evaluación de la puntuación del dolor, forma corta: es una modificación hecha a la escala compuesta de Glasgow para la evaluación de la puntuación del dolor, que se basa principalmente en signos del comportamiento relacionados al dolor. La forma corta de la escala de Glasgow tiene la ventaja de poder ser aplicada de forma rápida, facilitándose la toma de decisiones clínicas rápidas sobre el manejo terapéutico (Tabla 1).

Tabla 1. Escala compuesta de Glasgow para la evaluación de la puntuación del dolor (forma corta).

DESCRIPCIÓN DEL COMPORTAMIENTO		HORAS DE EVALUACIÓN		
A. Dentro de la jaula el perro esta:				
(I) Quieto	0			
Llanto intermitente	1			
Llanto constante	2			
Aullando	3			
(II) Ignora el área afectada	0			
Observa el área afectada	1			
Lame el área afectada	2			
Frota el área afectada	3			
Muerde el área afectada				
**En caso de fracturas espinales, pélvicas, múltiple de costillas o en caso de requerir asistencia para la locomoción márquelo y proceda con el inciso C : SI NO	4			
B. Cuando el perro camina o se levanta esta:				
(III) Normal	0			
Claudicación	1			
Lento o letárgico	2			
Dificultad para incorporarse	3			
Se rehúsa a moverse	4			
C. Si presenta una herida o área dolorosa, incluyendo el abdomen, presione gentilmente alrededor del área. Se muestra:				
(IV) No hace nada	0			
Mira a su alrededor	1			
Retrocede	2			
Gruñe o protege el área	3			
Intenta morder	4			
Llora	5			
D. En general. El perro esta:				
(V) De buen ánimo	0			
Quieto	1			
Indiferente o no responsivo al medio	2			
Nervioso o miedoso	3			
Deprimido o no responsivo a estímulos	4			
(VI)confortable	0			
Incomodo	1			
Quieto	2			
Encorvado o tenso	3			
Rígido	4			
TOTAL				

Descripción del dolor	
1 – 5	Dolor leve
6 – 11	Dolor moderado
12 – 17	Dolor severo
18 - 24	Dolor insoportable

Escala del dolor de la universidad de Melbourne: es una escala basada en el desarrollo de comportamiento específico y en las respuestas fisiológicas (Tabla 2). Incluye múltiples

parámetros en seis categorías con los cuales se incrementa la especificidad y sensibilidad de la escala.

Tabla 2. Escala del dolor de la universidad de Melbourne

CATEGORIA	DESCRIPCIÓN	PUNTAJE	HORA DE EVALUACIÓN	
1. Parámetros fisiológicos	Datos fisiológicos dentro del rango de referencia	0		
	b. Pupilas dilatadas	2		
	c. Incremento de la FC en relación a la basal:			
	>20%	1		
	>50%	2		
	>100%	3		
	d. Incremento de la FR en relación a la basal:			
	>20%	1		
2. Respuesta a la palpación	>50%	2		
	>100%	3		
	e. Temperatura rectal excede el rango de referencia	1		
	f. Salivación	2		
	a. Sin cambios de comportamiento	0		
	b. Reacciones protectoras cuando es tocado	2		
	c. Reacciones protectoras antes de ser tocado	3		
3. Actividad	a. En descanso: durmiendo	0		
	b. En descanso: semiconciente	0		
	c. En deescanso: despierto	1		
	d. Comiendo	0		
	e. Agitado (camina constantemente, se levanta y se acuesta)	2		
	f. Revolcándose: golpeándose	3		
4. Estado metal	a. Sumiso	0		
	b. Amistoso	1		
	c. Miedo	2		
	d. agresivo	3		
5. Postura	a. Resguardando o protegiendo el área afectada (incluye posición fetal)	2		
	b. Decúbito lateral	0		
	c. Decúbito esternal	1		
	Escoja una:			
	d. Sentado o parado	2		
	e. Moviéndose	1		
	f. Postura anormal (pj en rezo)	2		
6. Vocalización	a. No vocaliza	0		
	b. Vocaliza cuando es tocado	2		
	c. Vocalización intermitente	2		
	d. Vocalización continua	3		
TOTAL				

Descripción del dolor	
1 – 5	Dolor leve
6 – 13	Dolor moderado
14 – 21	Dolor severo
21 - 27	Dolor insoportable

3. Opciones farmacológicas para la prevención y el manejo del dolor postquirúrgico.

Los agentes farmacológicos son el pilar del manejo del dolor agudo perioperatorio y postquirúrgico. El actual arsenal de agentes analgésicos es basto, sin embargo, para proveer seguridad y efectividad en el manejo del dolor, se requiere del conocimiento de la farmacocinética y farmacodinamia de cada uno de ellos (Krenzischek et al., 2008).

3.1 Opiáceos

Los analgésicos opiáceos siguen siendo la base de la analgesia en el control del dolor perioperatorio y representan un tratamiento eficaz y de uso común para el manejo del dolor moderado a severo; además, si éstos son utilizados dentro de un régimen de tratamiento multimodal pueden ofrecer mejor grado de analgesia y menos efectos adversos (Gurney, 2012).

Los opiáceos se consideran como cualquier sustancia química, natural o sintética, que se une a los receptores opiáceos y que pueden ser antagonizados por la naloxona (Ribeiro et al., 2002). Los opiáceos se unen a receptores acoplados a proteínas G que se encuentran ampliamente distribuidos sobre el SNC, fibras sensitivas periféricas y fibras autónomas

periféricas; éstos receptores se clasifican principalmente en tres subtipos (μ OP3, κ OP2 y δ OP1) (Greenwood-Van et al., 2004).

Los opiáceos se dividen en varias categorías basadas en su origen y estructura química. Los alcaloides naturales del opio (fenantrenos) incluyen a la morfina y a la codeína, los opiáceos semisintéticos incluyen a hidromorfona, oxicodona, y oximorfona y por último, los opiáceos sintéticos incluyen a los morfinanos (levorfanol, butorfanol), feniletilaminas (metadona, propoxifeno, etc.) y fenilpiperidinas (fentanilo, remifentanilo, sufentanilo, piperidina, etc.) (Paice, 2007).

Los opiáceos también pueden ser clasificados en 4 categorías de acuerdo a su interacción con los receptores: 1) los agonistas, se unen al receptor estimulando su actividad fisiológica y no tiene efecto techo en sus efectos analgésicos, 2) los antagonistas, no tienen actividad farmacológica intrínseca, pero puede interferir en las acciones de los agentes agonistas si ambos interactúan con el mismo receptor, 3) los agonistas-antagonistas, tienen efecto techo sobre la antinocicepción que ejerce sobre sus receptores preferentes y efecto antagonista sobre los otros tipos de receptores y 4) los agonistas parciales, tienen efecto techo en la antinocicepción y ligera interacción sobre su receptor (Vallejo et al., 2011).

3.1.1 Mecanismos de acción

Se sabe que los opiáceos producen potente analgesia cuando son administrados sistémicamente (vía oral, intravenosa, subcutánea, transcutánea o intramuscular), espinalmente (vía intratecal o epidural) y periféricamente (intraarticular o tópica) (Shäfer, 2010). Su efecto analgésico se debe a tres mecanismos: 1) impiden la entrada de calcio a nivel de la membrana presináptica, inhibiendo la liberación de neurotransmisores excitatorios, 2) hiperpolariza la células presinápticas por incremento en la entrada de potasio, previniendo que la información aferente nociceptiva se propague a las neuronas adyacentes y 3) por modulación central de la información nociceptiva en el sistema límbico (Berger, 2005).

También se sabe que el mayor efecto analgésico de los opiáceos lo ejercen sobre la médula espinal, esto debido a la amplia distribución de los receptores μ , κ y δ sobre el asta dorsal de la médula espinal y sobre las neuronas nociceptivas A δ y C de la raíz dorsal del ganglio. Sin embargo, al parecer una buena parte del efecto analgésico de los opiáceos puede deberse a la distribución de los receptores sobre la médula ventromedial rostral (RVM, *por sus siglas en inglés*) y la sustancia gris periacueductal (PAG, *por sus siglas en inglés*), ambas estructuras supraespinales están implicadas en la modulación del dolor (Ossipov et al., 2004).

3.1.2 Efectos adversos

Aunque muchos de los pacientes toleran bien la terapia analgésica a base de opiáceos, los efectos adversos son comunes. Entre los principales efectos adversos se encuentran náusea, (por estimulación directa de la zona quimiorreceptora del gatillo, reducción de la motilidad gastrointestinal o incremento de la sensibilidad vestibular), constipación (causada por la disminución de la motilidad, las secreciones y el flujo sanguíneo), prurito (relacionado a la liberación de histamina y a reacciones alérgicas) (Swegle y Logemann, 2006), disfunción de la vejiga (posiblemente asociada a disminución del tono del musculo detrusor y fuerza de contracción), sedación y somnolencia (por actividad anticolinérgica de los opiáceos) (Benyamin et al., 2008), depresión respiratoria (por efecto directo de los opiáceos sobre el centro respiratorio en la médula espinal) (Krenzischek et al., 2008), rigidez muscular (dependientes de la velocidad de administración y de la dosis) etc. (Schäfer, 2010). Adicionalmente, estudios realizados en animales han demostrado que los opiáceos pueden potencializar el crecimiento y la angiogénesis tumoral (Chandrakantan y Glass, 2011).

Aparte de los efectos adversos arriba mencionados, existen otros problemas importantes relacionados al utilización de los opiáceos, entre los que destacan el desarrollo de dependencia, adicción, tolerancia e hiperalgesia inducida por opiáceos (OIH, *por sus siglas en inglés*). La OIH, se refiere a un aumento de la sensibilidad al dolor como resultado a la exposición a los opiáceos, que se manifiesta en hiperalgesia y alodinia y puede estar acompañada de otros signos de toxicidad como mioclonos, delirio y convulsiones (Low et

al., 2012), sin embargo, los mecanismos por los cuales sucede este fenómeno no se conocen exactamente, se cree que los efectos pronociceptivos de los opiáceos resultan de la sensibilización del SNC y periférico y comparten los mismos mecanismos que la hiperalgesia asociada a la lesión del nervio (Rae et al., 2011).

3.1.3 Citrato de fentanilo

El citrato de fentanilo es una fenilpiperidina (N-[1-{2-feniletil}-4-piperidinil]-N-fenilpropanamida), un agonista potente de los receptores opioides μ OP3, de gran lipofilidad que le permite penetrar fácilmente al SNC, se metaboliza de forma primaria en el hígado a través del sistema enzimático P450 citocromo oxidasa y es eliminado a través de la orina (Vallejo et al., 2011). El fentanilo tiene una potencia analgésica relativa 75-100 veces mayor que la morfina, con inicio de acción y duración cortas. En perros, al parecer las características farmacológicas son dependientes de la dosis, por ejemplo después de una dosis IV única, las concentraciones plasmáticas disminuyen rápidamente en un promedio de 20 minutos (Sano et al., 2006), presentando una vida media de 0.75 a 6.0 horas (Kukanich y Clark, 2012).

El fentanilo es considerado como un analgésico valioso, ya que puede ser administrado por una amplia variedad de rutas para el manejo dolor perioperatorio. Su administración intravenosa genera un rápido inicio de la analgesia (entre 1 y 5 minutos) y tiempo de acción corta (de 15 a 30 minutos); el efecto pico ocurre de 3 a 5 minutos. Cuando el fentanilo es

administrado vía epidural se mueve rápidamente sobre de las meninges a través del líquido cerebroespinal, además de existir propagación a sitios supraespinales y a la circulación general (Pasero, 2005).

Sin embargo al igual que el resto de los opiáceos, el fentanilo puede generar los mismos efectos secundarios, entre los que se incluyen la neurotoxicidad y OIH (Okon y George, 2008). En el caso del fentanilo, se ha observado que la OIH se puede presentar después de una velocidad de administración rápida y durante tiempos prolongados (Wei y Wei, 2012).

3.2 Analgésicos antiinflamatorios no esteroidales (AINES)

Los antiinflamatorios no esteroidales se encuentran entre los medicamentos comúnmente descritos en medicina humana como veterinaria, ya que tienen la capacidad de proveer analgesia y efectos antiinflamatorios a nivel periférico y central (Potter y Macintire, 2008).

Existen numerosos estudios que indican que la utilización de AINES de forma preventiva reducen el dolor postquirúrgico, el consumo de opiáceos y sus efectos adversos además de que los pacientes se recuperan en menor tiempo (Adachi et al., 2007; White et al., 2009).

3.2.1 Mecanismo de acción

En contraste a otros analgésicos que actúan a nivel de los receptores del dolor, los beneficios de los AINES se deben a las propiedades inhibitorias de la síntesis y liberación de mediadores inflamatorios (Livingston, 2010).

A grandes rasgos, el principal mecanismo de acción de los AINES se da por la inhibición de las enzimas ciclooxigenasas (COX), quienes a partir de ácido araquidónico sintetizan prostaglandinas (PG) PGE₂, PGI₂, PGD₂ y tromboxano A₂ (TXA₂) (Lees et al., 2004), quienes juegan un rol fundamental en la sensibilización periférica y central (Lemke y Creighton, 2010).

3.2.2 Efectos adversos

Los efectos adversos a la utilización de AINES pueden verse reflejados en distintos sistemas como lo son el sistema gastrointestinal, renal, hepático y sobre la agregación plaquetaria entre otros. Los principales efectos adversos de los AINES a nivel gastrointestinal en los perros están asociados al contacto directo de los AINES sobre la mucosa gástrica y a la inhibición de la PGE₂ la cual tiene un importante papel en la generación de mucosa gástrica, en el aumento del flujo sanguíneo, incremento en la producción de bicarbonato, disminución de las secreciones ácidas y aumento en el recambio de las células epiteliales. De la misma forma, el efecto inhibitorio de la PGE₂ está asociado a nefropatías, ya que la PGE₂ juega un papel fundamental en el mantenimiento de

la perfusión renal principalmente en los casos de hipovolemia (Papich, 2008). Por otro lado, al parecer los efectos secundarios sobre el hígado están relacionados a la toxicidad dependiente de la dosis y a la idiosincrasia de los pacientes (Kukanich et al., 2012). En lo que respecta a la agregación plaquetaria, ésta se relaciona a la inhibición de la producción del TXA₂, el cual es un importante activador de la agregación plaquetaria (Cathcar et al., 2012).

3.3 Analgésicos locales

El uso de los anestésicos locales está ampliamente difundido para la generación de anestesia y analgesia local y regional, sin embargo ahora se conoce una amplia variedad de rutas de administración que resulta importante para el manejo del dolor perioperatorio. Entre las vías de administración comúnmente utilizadas se encuentran la infiltración local de las heridas, el bloqueo de nervios periféricos, administración oral y tópica, ofreciendo buenos resultados. Como ejemplo de ello, se ha demostrado que la administración intranasal de lidocaína disminuye tanto el dolor intraoperatorio como el dolor postquirúrgico, además reduce los requerimientos de los analgésicos de rescate en el periodo postoperatorio (Elvir-Lazo y White, 2010). De igual manera, se ha observado que la anestesia y la analgesia epidural a través de anestésicos locales, facilita el manejo del dolor agudo postquirúrgico y previene la presencia del dolor crónico (Buvanendran, 2008).

En varios estudios experimentales hechos en seres humanos y en modelos animales de dolor agudo, proveen importante evidencia clínica que indica que la administración sistémica de lidocaína (analgésico local perteneciente al grupo de las amidas) presenta actividad antinociceptiva importante además de tener propiedades sedantes y de relajación muscular (Enderle et al., 2008).

3.3.1 Mecanismo de acción

Los analgésicos locales interrumpen la conducción neuronal por inhibición de la entrada de corrientes de sodio a través de canales iónicos situados en la membrana neuronal. Normalmente los canales de sodio se encuentran en estado de reposo, durante el cual no permiten la entrada de corrientes de sodio. Cuando la neurona es estimulada, los canales de sodio son activados, permitiendo la entrada de iones de sodio, dándose inicio a la despolarización. Seguido de esto, los canales asumen un estado de inactividad bloqueando la entrada de sodio, mientras que los mecanismos de transporte activo devuelven los iones de sodio hacia el exterior de la neurona, volviendo a la repolarización. Durante estos estadios de activación y repolarización, los analgésicos locales presentan la mayor afinidad a los receptores dentro de los canales de sodio (Becker y Reed, 2012).

Smith et al., (2002) sugieren que la administración sistémica de lidocaína genera gran parte de su efecto analgésico gracias a las modificaciones que sufren las neuronas después de ser sensibilizadas por un estímulo nocivo. Las neuronas sensibilizadas presentan descargas

ectópicas de alta frecuencia, las cuales se cree incrementan la potencia del bloqueo de la lidocaína, ya que al parecer conforme aumenta la frecuencia de las despolarizaciones, la lidocaína bloquea con mayor efectividad a los canales de sodio.

3.3.2 Efectos adversos

Las altas concentraciones séricas de analgésicos locales inducen actividad convulsiva, este efecto posiblemente sea debido a la depresión selectiva de los tractos inhibitorios centrales. A medida que las concentraciones séricas van en aumento todas las vías son bloqueadas resultando en coma, arresto respiratorio y eventualmente colapso cardiovascular (Dhir et al., 2007; Becker y Reed, 2012).

La administración intramuscular de analgésicos locales está asociada a lesiones locales. En la mayoría de los casos las lesiones son menores, sin embargo las inyecciones intramusculares frecuentes o prolongadas pueden provocar lesiones significativas, que en el peor de los casos pueden ser permanentes (Berg y Rosenquist, 2007). La infusión continua de analgésicos locales en la cercanía de ases nerviosos puede inducir degeneración con grados variables de la arquitectura normal de la mielina, vacuolización y formación de glóbulos de mielina (Nouette-Gaulain et al., 2012).

Así mismo, la inyección epidural o intratecal de analgésicos locales puede inducir bloqueo simpático provocando vasodilatación, reduciendo la resistencia vascular sistémica ocasionando hipotensión arterial sistémica (Bauquier, 2012).

3.4 Antagonistas de los receptores *N*-metil *D*-aspartato (NMDA) (Ketamina)

Los receptores NMDA son receptores de glutamato caracterizados por su afinidad al agonista selectivo *N*-metil *D*-aspartato. Los receptores NMDA poseen un sitio de unión alostérico para el aminoácido excitatorio y un sitio entro del propio canal que se une a los iones de magnesio de forma dependiente de voltaje. La dependencia de voltaje positivo de la conductancia de los canales y la alta permeabilidad del canal conductor para los iones de calcio son importantes en la excitotoxicidad y en la plasticidad neuronal (Dahl y Raeder, 2000).

Es sabido que la activación de los receptores NMDA por la actividad repetitiva de las fibras nociceptivas periféricas, resulta en la amplificación y prolongación de las respuestas nociceptivas, que preceden al proceso de sensibilización central. Debido a ello, el dolor se ha intentado manejar a través de la utilización de antagonistas de los receptores NMDA como la ketamina y el dextrometorfano (Kelly et al., 2001).

Diversos estudios indican que pequeñas dosis de ketamina administradas sistémicamente en bolos y en conjunto con opiáceos, es capaz de reducir de forma importante el dolor

posquirúrgico hasta por 48 horas. También se ha observado que la ketamina es capaz de reducir los requerimientos analgésicos de los opiáceos hasta en un 30% y así mismo, es más eficaz cuando se administra en infusión continua a dosis subanestésicas (Visser y Schug, 2006). Sin embargo, diversos estudios han fallado en demostrar que la ketamina por si sola sea capaz de generar una buena analgesia perioperatoria, por lo que su uso en este sentido debería estar restringido solo como adyuvante de la analgesia polimodal (Dahl et al., 2000; Gurney, 2012).

3.4.1 Mecanismos de acción

La ketamina actúa sobre los receptores nicotínicos y muscarínicos, generando el bloqueo de los canales de sodio a nivel del sistema nervioso periférico y central. Además, la ketamina interactúa sobre los receptores opiáceos μ , κ y δ y sobre los canales de calcio. Así mismo, la ketamina actúa como un antagonista no competitivo del sitio receptor fenciclidina del canal receptor NMDA (Launo et al., 2004).

La administración sistémica de ketamina actúa sobre los receptores NMDA supraespinales, quienes tienen un papel fundamental en el desarrollo y mantenimiento de la hiperalgesia. Sin embargo, la ketamina también interactúa con otros sistemas biológicos para generar antinocicepción, ejemplo de ello, es su interacción con los receptores opiáceos y la activación del sistema descendente inhibitorio monoaminérgico, el cual es de gran importancia en la modulación del proceso nociceptivo. Finalmente, la ketamina también

parece intervenir sobre la reacción inflamatoria, modulando la producción de sustancias proinflamatorias (De Kock y Lavand'homme, 2007).

3.4.2 Efectos adversos

Tanto en seres humanos como animales se han observado estados de catalepsia posteriores a la administración de ketamina. En estudios animales se ha observado que la duración de la catalepsia es dependiente de la dosis y los electroencefalogramas tomados durante este estado revelan tanto excitación como depresión del sistema nervioso central (Heitz y Bence, 2012). También en seres humanos, la administración de ketamina está relacionada con la presencia de alucinaciones, disturbios visuales y cambios en el estado de ánimo (Visser y Schug, 2006).

3.5 Agonistas de los receptores α_2 adrenérgicos

3.5.1 Receptores adrenérgicos

Las catecolaminas adrenalina y noradrenalina, median sus respuestas fisiológicas a través de la familia de los receptores adrenérgicos, de los cuales se han identificado tres tipos principales: los receptores α_1 , α_2 y β . Dentro de los receptores adrenérgicos, se incluye a los subtipos α_{2A} , α_{2B} y α_{2C} quienes son los responsables de promover diferentes funciones fisiológicas a nivel de un gran número de tejidos, entre los que se encuentran el hígado, el páncreas, los riñones, los ojos, las plaquetas y el tejido graso. Los receptores α_2

adrenérgicos son receptores transmembrana unidos a proteínas G las cuales son sensibles a la toxina pertussis (Heck y Bylund, 1997).

Dependiendo de su localización pre o postsináptica, los receptores α_2 adrenérgicos ejercen sus principales funciones fisiológicas. Por ejemplo, los receptores α_{2A} y α_{2C} localizados presinápticamente a nivel de sistema nervioso central y periférico, son los responsables de inhibir la liberación de norepinefrina en las terminaciones simpáticas y en las neuronas noradrenérgicas del sistema nervioso central. A nivel vascular, se pueden localizar los tres subtipos de receptores α_2 sobre las terminaciones postsinápticas del músculo liso de los vasos sanguíneos, sin embargo, los receptores α_{2B} son los principales responsables de promover vasoconstricción (Ribeiro y do Nascimento, 2003).

La estimulación farmacológica de los receptores α_2 adrenérgicos desencadena varios procesos bioquímicos celulares, que tienen como consecuencia más importante la inhibición de la adenilato ciclasa, lo que resulta en la disminución de la producción de adenosín monofosfato cíclico (AMPc, *por sus siglas en inglés*). Estos cambios generan un aumento de la conductancia al ión potasio a través de los canales de potasio de rectificación interna, provocando hiperpolarización de la membrana y por ende la supresión del impulso neuronal. También estos cambios bioquímicos, generan una disminución de la conductancia al ión calcio a través de los canales de calcio dependientes de voltaje tipo N, inhibiendo la liberación de neurotransmisores a nivel presináptico. En su

conjunto, estos cambios van a tener consecuencias importantes en la modulación simpático-adrenérgica del sistema nervioso central, en la liberación de neurotransmisores, en la contracción del músculo liso y en la fisiología cardiovascular (Gertler et al., 2001).

3.5.2 Agonistas α_2 adrenérgicos

Los agonistas de los receptores α_2 adrenérgicos se consideran como una de las incorporaciones más importantes a el arsenal de fármacos anestésicos hecha en las últimas décadas (Lammintausta, 1991). Dentro de los fármacos agonistas de los receptores α_2 adrenérgicos existen tres grupos químicos, las feniletilaminas, las oxalazepinas y los imidazoles, quienes son los responsables de la clasificación de receptores α_2 adrenérgicos (Bagaatini et al., 2002). Las diferencias más importantes entre los agonistas de los receptores α_2 adrenérgicos, están dadas por su selectividad hacia los receptores α_1 y α_2 y por su eficacia agonista sobre los receptores α_2 (Lammintausta, 1991).

Conforme ha transcurrido el tiempo, se han desarrollados múltiples fármacos agonistas de los receptores α_2 adrenérgicos con el fin de lograr mayor selectividad sobre los receptores α_2 . El primer fármaco en mostrar una apreciable selectividad de los receptores α_2 sobre los receptores α_1 fue la clonidina, considerándose como el fármaco prototipo de los agonistas de los receptores α_2 (Stanford, 1993). Posteriormente, fue desarrollada la dexmedetomidina, la cual presenta una mayor selectividad en comparación a la clonidina. La dexmedetomidina ha demostrado ser de gran utilidad tanto en la medicina veterinaria como

en la medicina humana en el manejo perioperatorio, ya que presenta importantes propiedades analgésicas y sedantes (Abdelmaged et al., 2011).

3.5.3 Dexmedetomidina

La dexmedetomidina es el dextro-enantiómero y componente activo de la medetomidina y es considerada como un agonista puro de los receptores α_2 adrenérgicos. La dexmedetomidina es un derivado imidazólico de carácter lipofílico, con aproximadamente ocho veces más afinidad por los receptores α_2 adrenérgicos que la clonidina. Además, la dexmedetomidina presenta una alta selectividad por los receptores α_2 sobre los receptores α_1 , en una proporción de 1620:1 (Wagner y Brummett, 2006). Químicamente se trata de clorhidrato de dexmedetomidina, siendo su nombre químico (+)-4-(S)-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]imidazol monoclohidrato, con fórmula molecular $C_{13}H_{16}N_2HCl$ y de un peso molecular de 367.7 g mol^{-1} . El clorhidrato de dexmedetomidina es un polvo de color blanco o casi blanco, con punto de fusión de 157° C , soluble en agua, cloroformo, etanol, metanol y ácido clorhídrico (Mato et al., 2002).

3.5.3.1 Farmacocinética

La dexmedetomidina sigue una cinética lineal de primer orden, lo que significa que una cantidad constante de fármaco es eliminado por hora, en lugar de solo una fracción. La dexmedetomidina, después de la administración intravenosa (IV) en seres humanos adultos sanos, tiene un inicio de acción de aproximadamente 15 minutos posteriores a la aplicación,

alcanzando las concentraciones máximas después de 1 hora de haber comenzado con la infusión continua IV. Además de la administración IV, la dexmedetomidina también puede ser suministrada a través de las vías transdérmica, oral o intramuscular, obteniéndose en estas últimas dos rutas de aplicación una biodisponibilidad media de 82 y 104% respectivamente. La unión de la dexmedetomidina a proteínas a albúmina sérica y a α 1-glicoproteína se reporta es de un 94%, manteniéndose constante a pesar de las variaciones en la concentración del fármaco (Afonso y Reis, 2012). En pacientes con disfunción hepática la fracción de unión a proteínas plasmáticas disminuye significativamente. La dexmedetomidina tiene una fase de distribución rápida. Su volumen de distribución en estado de equilibrio es de 118 L, con una vida media de distribución de 6 minutos en seres humanos adultos según las dosis sugeridas por el fabricante de $0.2-0.7 \mu \text{ kg}^{-1}\text{h}^{-1}$ y una vida media de eliminación de entre 2.0 y 2.5 horas con un aclaramiento plasmático de 39 L h^{-1} (Mato et al., 2002).

La dexmedetomidina es extensivamente metabolizada en el hígado a través de la conjugación glucorónica y biotransformación por el sistema enzimático P450 citocromo oxidasa. Los metabolitos se eliminan en un promedio del 95% a través de la orina y el 5% restante a través de las heces (Gertler et al., 2001).

3.5.3.2 Farmacodinamia

La dexmedetomidina tiene importantes efectos sedantes y analgésicos. Se sabe que la dexmedetomidina genera gran parte de su efecto antinociceptivo sobre la médula espinal a través de la estimulación de los receptores α_{2A} y α_{2C} que se localizan de forma presináptica sobre las fibras nociceptivas tipo C y de forma postsináptica sobre las neuronas del asta dorsal (Yu, 2012). Sin embargo, la dexmedetomidina también es capaz de generar importantes efectos antinociceptivos y sedantes, a través de la estimulación de los receptores α_{2A} adrenérgicos de las neuronas del *Locus Coeruleus* (Mato et al., 2002).

A nivel cardiovascular, los efectos de la dexmedetomidina sobre agonistas de los receptores α_2 adrenérgicos se presentan a nivel central y periférico. A nivel central, la estimulación de los receptores α_2 adrenérgicos localizados en el centro vasomotor del SNC genera efectos simpaticolíticos, permitiendo aumento en la actividad parasimpática lo cual ocasiona disminución de la presión arterial y de la frecuencia cardiaca, sin embargo esta última también se podría presentar como reflejo al aumento de la postcarga, ya que después de la administración de dexmedetomidina se produce un aumento de la presión arterial. El mecanismo periférico por el cual se da el aumento en la presión arterial, esta mediado por la estimulación de los receptores postsinápticos α_{2B} localizados en el musculo liso de los vasos sanguíneos (Seyrek et al., 2011).

A nivel respiratorio, la dexmedetomidina es capaz de mantener la respuesta a la hipercapnia aún a dosis altas. A nivel renal los efectos farmacológicos de la dexmedetomidina generan efectos diuréticos por inhibición de la acción antidiurética de la vasopresina, probablemente a través de los receptores α_{2A} , resultando en una disminución de la expresión de receptores acuaporina tipo 2 y disminución de la reabsorción de sal y agua (Afonso y Reis, 2012). A nivel del sistema endócrino, la dexmedetomidina es capaz de inhibir la liberación de insulina, sin llegar a generar hiperglucemia importante (Bagatini et al., 2002).

3.5.3.3 *Mecanismos del efecto sedante y analgésico*

Los efectos clínicos sedantes y antinociceptivos relevantes de la dexmedetomidina, parecen estar mediados por receptores α_2 adrenérgicos tipo A y C. Como se mencionó anteriormente, el efecto sedante de la dexmedetomidina se presenta después de la estimulación de los receptores α_{2A} localizados sobre las neuronas noradrenérgicas del LC. Ésta estimulación de las neuronas noradrenérgicas del LC, inhibe la liberación de noradrenalina con la consecuente disminución de la actividad simpática (Valtolina et al., 2009; Mitra and Chopra, 2011).

Por otra parte, el efecto analgésico de la dexmedetomidina todavía no es claro. Se piensa se da a través de dos mecanismos principales: el primero, directamente sobre el asta dorsal y el segundo, a nivel del tallo cerebral. A nivel del asta dorsal, la dexmedetomidina activa a

los receptores α_2 adrenérgicos que se encuentran a nivel presináptico sobre las fibras A δ y C, disminuyendo la entrada de calcio, causando reducción de la liberación de neurotransmisores y neuropéptidos como glutamato, péptido intestinal vasoactivo, CGRP, sustancia P y neurotensina. La dexmedetomidina también activa los receptores α_2 adrenérgicos localizados de forma postsináptica sobre las neuronas WRD lo que genera hiperpolarización neuronal e inhibición de la transmisión nociceptiva ascendente (Gertler et al., 2001).

A nivel del tallo cerebral, los receptores α_2 adrenérgicos están concentrados en tres núcleos catecolaminérgicos, A5, A6 (*Locus Coeruleus*) y A7. La estimulación de los receptores α_2 adrenérgicos localizados sobre las neuronas del LC resulta en la disminución de la liberación de noradrenalina, conduciendo a la desinhibición de cuerpos neuronales adyacentes de los núcleos A5 y A7 lo que resulta en un incremento en la liberación de noradrenalina sobre la médula espinal que activa a los receptores α_2 adrenérgicos pre y postsinápticos, produciendo analgesia (Murrell y Hellebrekers, 2005).

3.5.3.4 *Efectos adversos*

Entre los efectos adversos que más se asocian a la administración de dexmedetomidina se encuentran la hipertensión, hipotensión, náuseas, bradicardia y resequead de la boca (Wagner y Brummett, 2006). La sobredosificación podría causar bloqueos atrioventriculares de primer y segundo grado, muchos de estos eventos secundarios acurren tras la administración rápida de la dexmedetomidina (Afonso y Reis, 2012).

3.5.3.5 *Principales beneficios del uso clínico de la dexmedetomidina*

Entre los principales beneficios del uso de la dexmedetomidina, se encuentran la sedación, la ansiólisis y la analgesia. Sin embargo, la dexmedetomidina, también tiene la capacidad reducir los requerimientos de los anestésicos endovenosos e inhalatorios en seres humanos y animales (Pascoe et al., 2006). Además, el uso de la dexmedetomidina como adyuvante en la anestesia, tiene la ventaja de suavizar la inducción y la extubación; también tiene la capacidad de prevenir la aparición súbita de dolor, taquicardia y agitación y disminuye considerablemente el costo global de los procedimientos anestésicos (Cormack et al., 2005).

También se ha observado que la coadministración de dexmedetomidina con un opiáceo, produce un efecto analgésico sinérgico, sin aumentar la depresión respiratoria asociada al uso de los opiáceos. La dexmedetomidina posee efectos ahorradores los de opiáceos, que están asociados a la disminución de sus efectos secundarios como son el vómito, las náusea y la hiperalgesia inducida por opiáceos (Blaudszun et al., 2012). Además la dexmedetomidina es capaz de disminuir hasta en un 30% el consumo de morfina durante el periodo posquirúrgico. Su administración durante el procedimiento quirúrgico, ya sea en forma bolo o en infusión continua, causa una importante disminución de la necesidad de analgésicos en los periodos intra y postquirúrgico, durando este efecto ahorrador hasta por 24 horas, donde al parecer, las propiedad sedantes y ansiolíticas están implicadas (Grosu y Lavand´homme, 2010).

3.6 Anticonvulsivos gabapentinoides

3.6.1 Canales de Calcio dependientes de voltaje (VGCCs)

Los canales de calcio dependientes de voltaje (VGCCs, *por sus siglas en inglés*) juegan un papel fisiológico importante, en donde se incluyen las funciones neuronales, plasticidad sináptica, liberación de neurotransmisores y transcripción de genes. La alteración y los cambios secundarios en la expresión de los VGCCs pueden ocurrir en la vía sensitiva bajo varias condiciones patológicas que pueden contribuir al desarrollo del dolor. La activación de los canales de calcio tras la despolarización de membrana de las neuronas sensitivas aferentes desencadena la exocitosis de vesículas sinápticas. Esto inicia la liberación de neurotransmisores excitatorios incluyendo el glutamato, sustancia P y CGRP hacia la hendidura sináptica. Estos neurotransmisores pueden causar activación de las neuronas postsinápticas del asta dorsal y de las interneuronas, lo que conduce a la modulación espinal de las señales sensitivas. Ciertos tipos de VGCCs pueden regular la excitabilidad, tanto de las neuronas sensitivas primarias del ganglio de la raíz dorsal como en las neuronas del asta dorsal (Park y Luo, 2010; Chemin et al., 2006).

Los VGCCs se clasifican según su activación como canales de alto o bajo voltaje. Los VGCCs se subdividen con base a las similitudes estructurales del canal formado por la subunidad α_1 (Ca_v1 , Ca_v2 , Ca_v3) o por su sensibilidad al bloqueo por agentes farmacológicos (L, N, P/Q, R y tipo T). Colectivamente los VGCCs activados por alto

voltaje incluyen a los canales L ($\text{Ca}_v1.1\text{-Ca}_v1.4$), P/Q ($\text{Ca}_v2.1$), N ($\text{Ca}_v2.2$) y R ($\text{Ca}_v2.3$), mientras que los canales activados a bajo voltaje incluyen al tipo T ($\text{Ca}_v3.1\text{-Ca}_v3.3$). La forma típica de los VGCCs activados por voltaje alto, consiste en heteromultímeros de canales conformados por la subunidad α_1 con auxiliares β , $\alpha_2\delta$ y la subunidad γ (Catterall et al., 2005). La subunidad α_1 consta de 4 dominios homólogos (I-IV), cada uno con 6 hélices de transmembranales (S1-S6) que en conjunto forman el poro de conducción para el calcio, los sensores de voltaje y los aparatos de compuerta (Yu et al., 2005). El dominio de transmembrana S4 contienen aminoácidos cargados positivamente para la detección de voltaje. Se conocen cuatro subunidades β ($\beta_1\text{-}\beta_4$), que son proteínas intracelulares que mejoran la expresión de la superficie celular de las subunidades α_1 y modulan las propiedades de compuerta a través de sus interacciones con el canal formado por las subunidades α_1 y las moléculas de señalización intracelulares (Karunasekara et al., 2009; Hidalgo y Neely, 2007; Robyn y Zamponi, 2010). Cuatro subunidades $\alpha_2\delta$ han sido identificadas ($\alpha_2\delta\text{-}1\text{ - }\alpha_2\delta\text{-}4$), cada una consiste de dos péptidos disulfuro enlazados (α_2 y δ) que son codificados por el mismo gen (De Jongh et al., 1990). Las subunidades $\alpha_2\delta$ promueven y estabilizan la expresión de los VGCCs sobre la superficie celular (Davies et al., 2007). Se reconocen ocho subunidades γ que aparentemente actúan como glicoproteínas con cuatro segmentos transmembranales, pero su función exacta no ha sido dilucidada. En conjunto las unidades auxiliares modulan las propiedades funcionales de la subunidad α_1 (Dolphin, 2009; Iftinca y Zamponi, 2009; Klugbauer et al., 2003) (Fig. 8).

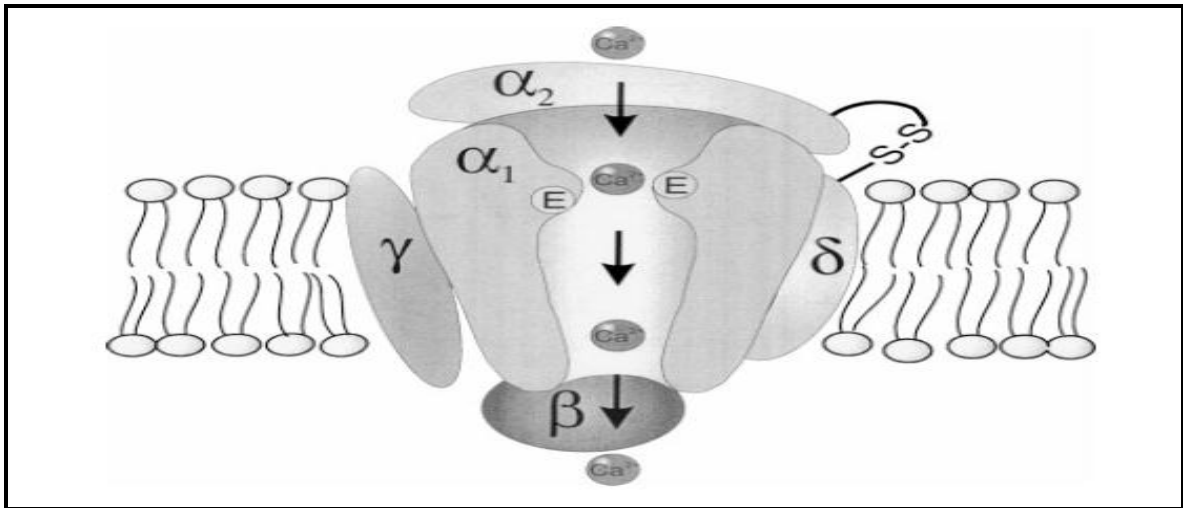


Figura 8. Arreglo de una subunidad de los canales de calcio dependientes de voltaje. El poro formado por la subunidad δ_1 contiene un filtro selectivo por voltaje y contiene los sitios de unión de los bloqueadores de estos canales. Tomado de Klugbauer et al., 2003.

En modelos de dolor neuropático se ha observado que los canales tipo L no son controlados a nivel del ganglio de la raíz dorsal en la médula espinal. La despolarización de la membrana neuronal por voltajes altos, resulta en la activación prolongada de estos canales debido a la lenta cinética de desactivación, con la consecuente entrada de calcio por tiempo prolongado. El incremento del calcio intracelular en las neuronas y dendritas pueden iniciar alteraciones subsecuentes de la excitabilidad de las neuronas del asta dorsal y alterar la transcripción de genes. A consecuencia de estos cambios, puede aumentar la excitabilidad de las proyecciones de las neuronas del asta dorsal, interneuronas excitatorias y/o reducir la excitabilidad de las interneuronas inhibitorias ocasionando comportamiento de hipersensibilidad y aumento en la percepción del dolor (Nowycky et al., 1985).

En el procesamiento del dolor, el desenvolvimiento de los canales tipo P/Q aún no está bien entendido. Debido a la alta expresión de los canales tipo P/Q en las terminales presinápticas de las láminas II a VI del asta dorsal, se ha sugerido que estos canales pueden estar involucrados en la liberación de neurotransmisores excitatorios e inhibitorios a nivel de la médula espinal. Por otra parte, al parecer los canales tipo N juegan un papel más importante en el control de la transmisión sináptica en el procesamiento del dolor, esto debido a que se encuentran altamente concentrados en células neuronales, colocalizados con los neurotransmisores inductores del dolor y porque al bloqueo funcional de estos canales se impide la liberación de sustancia P, CGRP y glutamato. Respecto a los canales tipo R, es reconocida su función como reguladores en la liberación de neurotransmisores y excitabilidad neuronal. Se ha sugerido que los canales tipo R contribuyen a la transmisión del dolor por regulación nociceptiva y antinociceptiva a través de mecanismos espinales y supraespinales y posiblemente contribuyan a la sensibilización central. Con referencia a los canales tipo T activados por voltaje bajo, se cree que desempeñan un papel pronociceptor y se sabe que están localizados en las terminales aferentes primarias y en el ganglio de raíz dorsal (DRG, *por sus siglas en inglés*) (Fossat et al., 2010; Perret y Luo, 2009).

La subunidad $\alpha_2\delta$ -1 de los receptores VGCCs activados por voltaje alto son el sitio de unión para las drogas gabapentinoides. Estas drogas no son bloqueadoras de los canales VGCCs, en su lugar, regulan el mal funcionamiento de los VGCCs en estados patológicos como el dolor y la epilepsia. Estudios bioquímicos, soportan que la expresión incrementada

de las subunidades $\alpha_2\delta$ -1, aumenta las corrientes en los canales de calcio de las neuronas del DRG, amplía la hiperexcitabilidad del asta dorsal y la hipersensibilidad (Boroujerdi et al., 2010; Luo et al., 2001 y 2002). La coexpresión de las subunidades $\alpha_2\delta$ con varias combinaciones de subunidades α_1 y β facilita la expresión funcional de los canales α_1 , aumentando la amplitud del pico de corriente e incrementando las tasas de activación e inactivación. El efecto fisiológico más comúnmente observado de la coexpresión de las subunidades β y $\alpha_2\delta$ con la subunidad α_1 , es una amplitud en las corrientes de los canales de Ca^{+} que influye en la velocidad de activación e inactivación del canal (Yaksh, 2006). También se cree que el incremento de $\alpha_2\delta$ -1 en DRG aumenta el tráfico de proteínas $\alpha_2\delta$ -1 en las terminales presinápticas aumentando la expresión de VGCCs y por ende la neurotransmisión mediada por los VGCCs (Bauer et al., 2009; Chun-Ying et al., 2006).

3.6.2 Gabapentinoides

Durante los últimos años, se han comenzado a utilizar con mayor frecuencia a los anticonvulsivantes pertenecientes al grupo de los gabapentinoides como parte de los regímenes de analgesia polimodal en el contexto perioperatorio. Dentro de este grupo de fármacos, principalmente tenemos a la gabapentina, que fue introducida en Europa en el año de 1993, un año posterior que en Estados Unidos. Una década después de la introducción de la gabapentina, en Europa y Estados Unidos fue introducida la pregabalina, el segundo fármaco más importante del grupo de los gabapentinoides (Weinbroum, 2012).

La gabapentina y pregabalina son fármacos estructuralmente relacionados, con actividad antiepiléptica y antinociceptiva similares. Al unirse a las subunidades $\alpha_2\delta$ -1 de los canales de calcio dependientes de voltaje, la gabapentina y la pregabalina son capaces de modular las corrientes de calcio, reduciendo la liberación de neurotransmisores excitatorios (Sills, 2006). El uso de la gabapentina y la pregabalina en el tratamiento multimodal del dolor posquirúrgico, ha mostrado múltiples beneficios, tales como disminución del dolor postquirúrgico, disminución del consumo de opiáceos y sus efectos secundarios y disminución de la ansiedad perioperatoria (Buvanendran et al, 2007).

3.6.3 Gabapentina

La gabapentina [(1-aminometil-ciclohexil)-ácido acético], un agente antiepiléptico, fue sintetizada por Hartenstein y Satzinger en 1977, con el concepto original de aumentar la liposolubilidad del neurotransmisor inhibitorio GABA (Dooley et al., 2006). La gabapentina es un análogo estructural del GABA, utilizado en Estados Unidos para el tratamiento de la epilepsia y neuralgia postherpética (Cundy et al., 2004). Es una sustancia cristalina blanca, de sabor amargo y soluble en agua; tiene un peso molecular de 171.34 g mol⁻¹ (Rose y Kam, 2002).

3.6.3.1 Farmacocinética

La gabapentina solo se encuentra en presentaciones orales, se absorbe en intestino delgado a través de difusión y transporte facilitado. En humanos la concentración máxima

plasmática de la gabapentina (2.7 a 2.9 mg L^{-1}) se alcanza en aproximadamente 3 a 3.2 horas después de la ingestión y es eliminada en forma casi intacta a través de la orina en un rango de 4.8 y 8.7 horas. Su distribución extensiva se ve reflejada en un volumen de distribución de 0.6 a 0.8 L kg^{-1} . En el líquido cerebroespinal representa el 20% de la concentración plasmática y en el tejido cerebral representa concentraciones de aproximadamente el 80% (Rose y Kam, 2002). En perros la gabapentina experimenta metabolismo hepático y renal, sin embargo, el compromiso renal puede no tener un impacto notable sobre el aclaramiento plasmático. La farmacocinética de la gabapentina no cambia a pesar de la administración de múltiples dosis y tiene una vida media de entre 3 y 4 horas (Grubb, 2010; Gaynor y Muir, 2009b).

En seres humanos la eficacia de la gabapentina se asocia a concentraciones plasmáticas de $2 \text{ } \mu\text{g ml}^{-1}$. En los perros los datos sugieren que la administración de gabapentina en un rango de dosis de 10 a 20 mg kg^{-1} cada 8 horas mantiene una concentración plasmática mínima de $2 \text{ } \mu\text{g ml}^{-1}$ (Kukanich y Cohen, 2009).

3.6.3.2 Farmacodinamia y mecanismos de analgesia

Dentro de los mecanismos de acción de la gabapentina, se ha sugerido varios efectos intracelulares. Se cree ejerce una acción modesta parecida al sistema GABAérgico y sobre los canales de potasio dependientes de voltaje. Sin embargo, el mecanismo dominante que explica el efecto farmacológico, es la inhibición de las corrientes de calcio a través de los canales formados por la subunidad $\alpha_2\delta_1$ de los VGCCs, evitando así la liberación de neurotransmisores excitatorios (principalmente glutamato, sustancia P y noradrenalina) y atenuando la excitabilidad postsináptica (Tzellos et al., 2010) (Fig. 9).

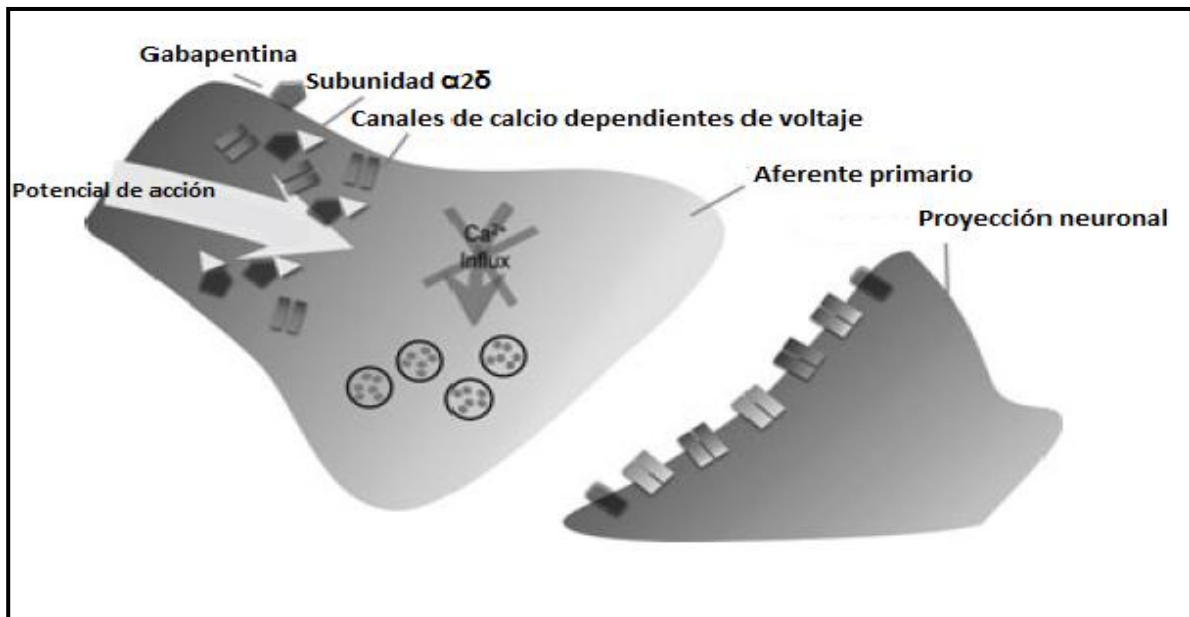


Figura 9. La interacción de la gabapentina con la subunidad accesoria con los canales de calcio reduce la expresión funcional de los canales de calcio dependientes de voltaje en la sinapsis del asta dorsal. Modificado de Miljanich et al., 2012.

Sin embargo, otro mecanismo por el cual la gabapentina podría generar analgesia, es a través de la activación supraespinal de los receptores $\alpha 2$ - adrenérgicos, ya que la gabapentina es capaz de favorecer la activación de las vías inhibitorias descendentes a través de la señalización glutamatérgica en el *LC*, esto debido a que la noradrenalina es un importante neurotransmisor analgésico endógeno que al ser liberado en la médula espinal por los axones noradrenérgicos bulboespinales provenientes del *LC* y núcleos adyacentes del tronco cerebral suprime la transmisión del dolor en la médula espinal por activación de los receptores $\alpha 2$ - adrenérgicos. (Hayashida et al., 2010).

3.6.3.3 *Efectos adversos*

Dentro de los efectos adversos más comunes al uso de los gabapentinoides se ha observado la somnolencia, mareo, náusea, dolor de cabeza y disturbios visuales (Ho et al., 2006; Zhang et al., 2011). En todas las especies el cese abrupto de la administración de la gabapentina puede verse reflejado en hiperalgesia refleja (Grubb, 2010).

3.6.3.4 *Uso clínico de la gabapentina en el manejo del dolor*

La gabapentina además de ser aprobada como monoterapia en pacientes con crisis convulsivas, ha demostrado ser eficaz en alteraciones psiquiátricas y en trastornos neurológicos no epilépticos, como el dolor neuropático, trastornos de movimiento, espasticidad, migraña, fibromialgia, síntomas asociados a la menopausia y tremor esencial (Sancho-Rieger, 2002; Tzellos et al., 2010).

Evidencia considerable soporta el uso de la gabapentina en una variedad de condiciones perioperatorias como ansiedad, náuseas y vómito postquirúrgicos, respuesta hemodinámica a la intubación y sobre el dolor agudo y crónico postquirúrgicos (Mich y Horne, 2008). Meta-análisis hechos en estudios aleatorizados controlados, muestran que la administración de gabapentina 4 horas antes del procedimiento quirúrgico tiene un significativo efecto analgésico postquirúrgico, además podría presentar un efecto sinérgico analgésico con otros fármacos (Akkaya y Özcan, 2009). La gabapentina administrada PO de forma prequirúrgica en mujeres sometidas a histerectomía, reduce el dolor postoperatorio y la necesidad de analgesia de rescate (Rorarious et al., 2004; Turan et al., 2004; Parikh et al., 2010), asimismo, reduce la incidencia de vómito por la utilización de opiáceos (Menda et al., 2010; Ajori et al., 2011).

Otros estudios sugieren que la gabapentina puede disminuir los requerimientos de opiáceos de manera tan efectiva como los AINES y probablemente mayor que el acetaminofen y tramadol, para el control del dolor postquirúrgico. Inclusive se ha observado que la gabapentina pudiera tener efectos analgésicos comparables a la ketamina en el manejo del dolor postquirúrgico (Sen et al., 2009). En modelos de sensibilización central, la gabapentina ha demostrado tener efectos antihiperálgicos sin afectar la transmisión del dolor agudo. En voluntarios sanos, la gabapentina mejora los efectos de la morfina a estímulos fríos, reduce los mecanismos primarios de alodinia en la inflamación aguda seguida de la lesión térmica y reduce la hiperalgesia seguida de la sensibilización

combinada al calor y la capsaicina sin afectar los impulsos nociceptivos agudos (Dirks et al., 2002).

En pacientes veterinarios no se tienen suficientes estudios clínicos sobre el uso de la gabapentina, sin embargo, es usada ampliamente en terapias polimodales en animales en condiciones de dolor crónico por cáncer, osteoartritis crónica, dolor neuropático y dolor perioperatorio, con resultados prometedores. En perros, la dosis varía de 3 a los 10 mg kg⁻¹ a través por vía oral con un intervalo de entre 8 y 12 horas, sin embargo, se han utilizado dosis de 25 mg kg⁻¹ con la misma frecuencia (Lamont, 2008; Mathews, 2008).

CAPÍTULO III

Justificación

La adición de gabapentina a fármacos comúnmente utilizados para el manejo del dolor perioperatorio en perros, representa una nueva alternativa para el manejo analgésico preventivo y multimodal, sin embargo, en la actualidad no existen estudios clínicos que evalúen la efectividad de estas combinaciones para prevenir el dolor postquirúrgico en el perro.

CAPÍTULO IV

Hipótesis

El efecto analgésico postquirúrgico de la dexmedetomidina y el fentanilo en perras sometidas a ovariectomía electiva, podría ser mejorado sustancialmente, al combinarse con gabapentina.

CAPÍTULO V

Objetivo general

Evaluar la efectividad analgésica postquirúrgica generada por la combinación de gabapentina con dexmedetomidina y gabapentina con fentanilo en perras sometidas a ovariohisterectomía electiva.

Objetivo particular

Comparar la analgesia postquirúrgica proporcionada por el fentanilo y la dexmedetomidina solos y en combinación con gabapentina en perras sometidas a ovariohisterectomía electiva.

Material y método

1 Animales

Para la realización del presente estudio se utilizaron veinte perras de diferentes razas, que fueron remitidas al Hospital Veterinario para Pequeñas Especies de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Autónoma del Estado de México para ser sometidas a ovariectomía electiva. En todos los caso existió consentimiento por parte de los propietarios.

La edad de las perras fue de 2.3 ± 0.3 años (media \pm EE), con peso corporal de 18.3 ± 2.1 kg. Con base a la historia clínica, estado físico general y pruebas de laboratorios [hemograma completo, bioquímica sanguínea (urea, creatinina, fosforo, alanina amino-transferasa, aspartato amino-transferasa, bilirrubina total, conjugada y no conjugada, fosfatasa alcalina, albumina y glucosa) y examen general de orina] se determinó el riesgo anestésico de acuerdo a la clasificación de la sociedad americana de anestesiólogos (ASA, *por sus siglas en inglés*). Todos los animales de éste estudio fueron clasificados clínicamente sanos, con riesgo anestésico ASA I.

2 Procedimiento anestésico

Antes de llevar a cabo el procedimiento anestésico, todos los perros fueron ayunados 12 horas de sólidos y 3 horas de líquidos. Cada perro fue cateterizado en la vena cefálica por medio de un catéter 20 G para la administración de líquidos y fármacos. La terapia de líquidos se basó en la administración de cloruro de sodio al 0.9% (Laboratorios PISA, Guadalajara, México) a una velocidad de administración de $5 \text{ ml kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$.

La inducción de la anestesia se realizó a través de la administración IV de propofol (Fresofol 1%, Fresenius Kabi, Australia) a una dosis de $4 - 6 \text{ mg kg}^{-1}$. Una vez alcanzado el plano anestésico deseado, se les colocó un tubo endotraqueal con balón en la punta. Posteriormente el tubo endotraqueal se conectó a un sistema de respiración circular semicerrado. La anestesia fue mantenida con isoflurano vaporizado en oxígeno (O_2) al 100% (Isoflor, Abbott Laboratories Ltd, Queenborough, Kent, Uk) manteniendo un flujo de O_2 de $45 \text{ mL kg min}^{-1}$. Con el objetivo de mantener los niveles de CO_2 espirado entre $32 - 45 \text{ mmHg}$ todos los animales fueron ventilados mecánicamente por medio de un modo presumétrico.

Durante todo el procedimiento anestésico se evaluó de forma constante los parámetros fisiológicos como: la frecuencia cardíaca (FC), saturación de la hemoglobina al oxígeno detectada en el pulso (SpO_2), presión arterial no invasiva (PANI) y temperatura esofágica

por medio de un monitor multiparámetros (Surgivet® V9212SR 2009-01, Smith Medical PM).

La fracción inspirada y espirada de isoflurano y CO₂ fueron evaluadas constantemente con la ayuda de un analizador de alogenados por medio de espectrofotometría de masa (Dräger Vamos, Dräger Medical GmbH). En todo momento se verificó que la fracción espirada de CO₂ (EtCO₂) se mantuviera en un rango de entre 32 y 45 mmHg. Con el objetivo de mantener una temperatura corporal entre 37.5 - 38 °C se proporcionó soporte térmico por medio de un tapete de circulación de agua.

3 Diseño experimental

Se realizó un estudio clínico, prospectivo, aleatorio, ciego, donde cada uno de los 20 perros fue asignado a uno de los cuatro grupos de experimentación ($n = 5$).

4 Grupos experimentales

4.1 Grupo I (G F): Los perros pertenecientes a este grupo se les administro una dosis de carga de fentanilo (Fenodid, Laboratorios PiSA, Guadalajara, México) de 2 µg kg⁻¹ lentamente durante un lapso de 10 minutos. Posteriormente se continuo con una infusión continua de fentanilo a una dosis de 5 – 10 µg kg⁻¹h⁻¹. La concentración de isoflurano se ajustó con base a la respuesta del paciente durante el procedimiento quirúrgico.

4.2 Grupo II (G Dex): Los perros pertenecientes a este grupo se les administro una dosis de carga de dexmedetomidina (Dexdomitor, Orion Corporation, Espoo, Finland) de $2 \mu\text{g kg}^{-1}$ lentamente durante un lapso de 10 minutos. Posteriormente se inició con una infusión continua de dexmedetomidina de $2 - 3 \mu\text{g kg}^{-1}\text{h}^{-1}$. La concentración de isoflurano se ajustó con base a la respuesta del paciente durante el procedimiento quirúrgico

4.3 Grupo III (G Gbp+F): Los perros pertenecientes a este grupo se les administro gabapentina (Neurotin, Pfizer, Toluca, México) a una dosis de 10 mg kg^{-1} 2 horas antes del procedimiento anestésico y posteriormente cada 8 horas hasta completar tres dosis. Una vez conectados al circuito de reinhalación se les administró una dosis de carga de fentanilo de $2 \mu\text{g kg}^{-1}$ lentamente durante un lapso de 10 minuto, para posteriormente iniciar con una infusión continua de fentanilo a una dosis de $5 - 10 \mu\text{g kg}^{-1}\text{h}^{-1}$. El isoflurano se ajustó con base a la respuesta del paciente durante el procedimiento quirúrgico.

4.4 Grupo IV (G Gbp+Dex): Los perros pertenecientes a este grupo se les administro gabapentina (Neurotin, Pfizer, Toluca, México) a una dosis de 10 mg kg^{-1} 2 horas antes del procedimiento anestésico y posteriormente cada 8 horas hasta completar tres dosis. Una vez conectados al circuito de reinhalación se les administró una dosis de carga de dexmedetomidina de $2 \mu\text{g kg}^{-1}$ lentamente durante un lapso de 10 minutos. Posteriormente se inició con una infusión continua de dexmedetomidina de $2 - 3 \mu\text{g kg}^{-1}\text{h}^{-1}$. La concentración de isoflurano se ajustó con base a la respuesta del paciente durante el procedimiento quirúrgico.

Con el objetivo de poder garantizar un nivel plasmático máximo, el inicio de la cirugía se realizó en 30 min después de haber iniciado la infusión continua de fentanilo o dexmedetomidina.

5 Evaluación del dolor

La evaluación del dolor postquirúrgico en los perros de los cuatro grupos se realizó a las 2, 4, 6, 8 y 12 horas después de concluido el procedimiento anestésico a través de la escala dinámica interactiva visual análoga (DIVAS) (0-100 mm, 0 = sin dolor y 100 = dolor insoportable). Los pacientes que llegaron a presentar un valor igual o mayor a 50 puntos en la escala DIVAS inmediatamente recibieron medicación de rescate a base de tramadol (Tradol, Grünenthal, México) IV a 2 mg kg^{-1} y meloxicam (Meloxivet, Pet's Pharma, México) IV a 0.2 mg kg^{-1} y fueron excluidos de las evaluaciones siguientes.

6 Análisis estadístico

Todos los datos obtenidos de este estudio clínico fueron expresados como media \pm error estándar. El análisis estadístico se realizó con la ayuda del programa estadístico GraphPad Prism 5.0. La normalidad de la distribución de los datos fue analizada mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las diferencias estadísticas entre los grupos fue determinada a través de un análisis de varianza de una vía [ANOVA] seguido de las prueba de Student Newman-Keuls y Wilcoxon. Para todas las comparaciones se consideró una $P < 0.05$ como estadísticamente significativa.

CAPITULO VII

Resultados

1 Artículo científico

De: REVISTA UNIVERSIDAD Y CIENCIA <universidadyciencia@ujat.mx>
Fecha: 6 de diciembre de 2012 11:34
Asunto: RE: correcciones
Para: Jose Antonio Ibancovich <ibanvet@gmail.com>

Dr. Ibancovich

Después de saludarle respetuosamente, me permito comunicarle que recibí el manuscrito corregido y se le ha asignado el número de registro 887uc.

Reciba saludos respetuosos.

Lic. Misael Hernández

Coordinador Editorial

Revista Universidad y Ciencia
<http://www.universidadyciencia.ujat.mx>
<http://www.conacyt.gob.mx/Indice/Paginas/Indice8.aspx>
Universidad Juárez Autónoma de Tabasco
Revista en el Índice CONACYT
Av. 27 de Febrero No. 626, Col. Centro,
Villahermosa. Tabasco, México.
Tel./Fax: 01 993 3 58 15 00 ext. 5041
universidadyciencia@ujat.mx

De: Jose Antonio Ibancovich <ibanvet@gmail.com>
Enviado el: viernes, 30 de noviembre de 2012 12:17 p.m.
Para: REVISTA UNIVERSIDAD Y CIENCIA; EDITOR DE LA REVISTA
UNIVERSIDAD Y CIENCIA 3
Asunto: correcciones

Apreciable Dr. Juan Barajas

Envío el artículo con las correcciones sugeridas por el editor

Dr en C. José Antonio Ibancovich Camarillo
Sección de Anestesiología y Reanimación
Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia
Universidad Autónoma del Estado de México

Email secured by Check Point
--f46d042fdc0a3d264b04cfba69ac
Content-Type: text/html; charset=O-8859-1
Content-Transfer-Encoding: quoted-printable

Evaluation of the Gabapentin for Postoperative Pain Management in Bitches.

Evaluation of the Combinations of Gabapentin with Dexmedetomidine and Gabapentin with Fentanyl for Postoperative Pain Management in Bitches Undergoing Ovariohysterectomy.

Evaluación de las combinaciones de gabapentina con dexmedetomidina y gabapentina con fentanilo para el manejo del dolor postoperatorio en perras sometidas a ovariectomía.

N Govea-Pérez, CM Acevedo-Arcique, J Del-Angel-Caraza, MA De Paz-Campos, FJ Holguín-García, G Marin-Cano, JM Victoria-Mora, AZM Salem, E De la Cruz-Lázaro, JA Ibancovich^{*}.

(NGP)(CMAA) Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Agropecuarias y Recursos Naturales, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, *Universidad Autónoma del Estado de México, El cerrillo Piedras Blancas, C.P.50090 Toluca Estado de México, México.*

(JDAC)(JMVM)(JAI) Profesores investigadores. Hospital Veterinario para Pequeñas Especies, *Universidad Autónoma del Estado de México, Jesús Carranza No 203, Colonia Universidad, C.P. 50130 Toluca, Estado de México, México.*

(GMC) Responsable del Área de Cirugía de Tejidos Blandos . Hospital Veterinario para Pequeñas Especies, *Universidad Autónoma del Estado de México, Jesús Carranza No 203, Colonia Universidad, C.P. 50130 Toluca, Estado de México, México.*

(AZMS) Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, *Universidad Autónoma del Estado de México, El cerrillo Piedras Blancas, C.P.50090 Toluca Estado de México, México.*

(MADPC) Profesor Titular. Hospital Veterinario Para Pequeñas Especies, *Universidad Nacional Autónoma de México, Campus Cuautitlán, Domicilio Conocido, Cuautitlán, México.*

(FJHG) Centro Universitario Tenancingo, *Universidad Autónoma del Estado de México, México.*

(EDCL) Profesor investigador. División Académica de Ciencias Agropecuarias, *Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Carretera Vhsa-Teapa km 25 R/a la Huasteca, Tabasco, México.*

^{*} Corresponding author. Tel.: +7222965548
Email address: ibanvet@gmail.com (J.A. Ibancovich)

ABSTRACT

Gabapentin, dexmedetomidine, and fentanyl are drugs used for treating postoperative pain in humans and animals; however, in animals is recent the use of gabapentin for this purpose. This study was designed to compare postoperative analgesia providing the combination of gabapentin with dexmedetomidine *versus* gabapentin with fentanyl combination in bitches undergoing ovariohysterectomy. Twenty bitches undergoing ovariohysterectomy were used in randomized design and distributed into fourth groups. During anesthesia, the group I received fentanyl continuous rate infusion (CRI) to $5-10 \mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$, the group II received dexmedetomidine CRI to $2-3 \mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$, the group III was administered with 10 mg kg^{-1} gabapentin preoperatively followed of fentanyl CRI to $5-10 \mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ and the group IV was administered with 10 mg kg^{-1} gabapentin preoperatively followed dexmedetomidine CRI to $2-3 \mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$. The degree of analgesia was subsequently assessed at different times at 2, 4, 6, 8 and 12 hours based on dynamic interactive visual analogue scale (DIVAS). In general, the groups III and IV appear better analgesia than the remaining groups. However the group IV had higher analgesia *versus* the group III at 4 and 6 hours of the assessment. Combination of different analgesic drugs at various levels in the pain pathways seems to be the best choice for postoperative pain management, while the combination of dexmedetomidine and gabapentin represent a new potential alternative for the management of postoperative pain.

Keywords: Gabapentin, Dexmedetomidine, Fentanyl, Voltage-Gated Calcium Channel, Agonists α -2 receptors.

RESUMEN

La gabapentina, dexmedetomidina y fentanilo son drogas utilizadas en el tratamiento del dolor postoperatorio en humanos y animales; sin embargo, en animales, el uso de la gabapentina con tal propósito es reciente. Este estudio fue diseñado para comparar la analgesia generada por las combinaciones de gabapentina con dexmedetomidina *versus* gabapentina con fentanilo, en perras sometidas a ovariectomía. Se utilizaron veinte perras bajo ovariectomía distribuidas aleatoriamente en cuatro grupos. Durante el procedimiento anestésico, el grupo I recibió infusión continua (IC) de fentanilo ($5-10 \mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$), el grupo II recibió IC de dexmedetomidina ($2-3 \mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$), el grupo III recibió 10 mg kg^{-1} de gabapentina en forma preoperatoria seguido de IC de fentanilo ($5-10 \mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$) y finalmente el grupo IV recibió 10 mg kg^{-1} de gabapentina de forma preoperatoria seguido de IC de dexmedetomidina ($2-3 \mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$). La analgesia fue evaluada a las 2, 4, 6, 8 y 12 horas postquirúrgicas con base en la escala visual analógica visual interactiva y dinámica (DIVAS). De forma general, los grupos III y IV generaron mejor analgesia que el resto de los grupos. Sin embargo el grupo IV generó mejor analgesia que el grupo III a las 4 y 6 horas de evaluación. La combinación de diferentes drogas analgésicas que actúen a diferentes niveles en las vías del dolor parece ser la mejor opción para el manejo del dolor postoperatorio, mientras que la combinación de gabapentina con dexmedetomidina representa una nueva potencial alternativa para el manejo del dolor postoperatorio.

Palabras clave: Gabapentina, Dexmedetomidina, Fentanilo, Canales de Calcio Dependientes de Voltaje, Agonistas de los Receptores α -2.

INTRODUCTION

The ovariectomy in bitches leads to the development of moderate to severe postoperative abdominal pain (Slingsby *et al.* 2011). The mechanisms of incisional pain differ from other states of inflammatory and neuropathic pain. The skin and muscle injury caused by the incision induces inflammatory mediator's release, decrease of pH, ischemia, and peripheral sensitization. It has been proposed that primary hyperalgesia is due to nociceptive A δ and C fiber stimulation and following the conversion of A δ insensitive mechanical nociceptors to A δ sensitive mechanical nociceptors which may contribute to the maintenance of pain (Pogatzki-Zahn *et al.* 2007; Wu & Raja 2011).

Suitable postoperative pain control diminishes the likelihood of chronic pain development and is capable of preventing metabolic, hemodynamic and coagulation effects that hinder the patient's recovery (Dunwoody *et al.* 2008). The combination of opioids analgesics with non-opioids analgesics and adjuvants has been a strategy to improve the management of postoperative pain. These combinations act at different levels in the pain pathways resulting in additive or synergistic effects (White & Kehlet 2010; McGreevy *et al.* 2011).

The anticonvulsants such as gabapentin [1 - (aminomethyl) cyclohexanecarboxylic] a structural analogue of γ -aminobutyric acid (GABA) (Dirikolu *et al.* 2008), administered preoperatively appears to be effective to reduce postoperative pain and the need for rescue analgesia in women undergoing hysterectomy (Rorarius *et al.* 2004; Turan *et al.* 2004; Parikh *et al.* 2010). It has been suggested that the antinociceptive effect of gabapentin is mediated by its binding to $\alpha_2\delta$ subunits of voltage-gated calcium channels (VGCC) in primary afferent neurons, preventing Ca^{2+} influx and excitatory neurotransmitters release (noradrenaline, serotonin, dopamine, substance P, and glutamate) (Coderre *et al.* 2005; Tzellos *et al.* 2010; Takasusky & Yaksh 2011). However, other proposed mechanism, is the supraspinal activation of α_2 -adrenergic receptors in spinal cord (Hayashida *et al.* 2010). Dexmedetomidine is the dextro-enantiomer of medetomidine. It is an imidazole component that acts as selective of α_2 -adrenergic receptors agonist (Rioja *et al.* 2006; Mitra & Chopra 2011), features such as hemodynamic stability in tracheal intubation and surgical stress, decreasing the dose of sedative and analgesic drugs and the availability of a specific antagonist (Atepamizole), make this drug a promising adjuvant in anesthesia (Ribeiro-Villela & do Nascimento-Júnior 2003). The analgesic effects of the α_2 -agonists drugs are not clear yet. It is believed that part of this effect occurs at spinal level decreased spontaneous activity of nociceptive neurons in the dorsal horn and by inhibition of A δ and C fibers inputs (Bagatini *et al.* 2002; Murrell & Hellebrekers 2005). In humans, the intraoperative administration of dexmedetomidine decreases the use of intraoperative and postoperative analgesics, and it also has sedative properties at least 24 hours post administration (Grosu & Lavand'homme 2010).

Fentanyl is a synthetic phenylpiperidine, acts as a pure μ agonist, and it is 80-100 times more potent than morphine, with rapid onset and short duration of action (Watanabe *et al.* 1998; Schäfer 2010). The μ receptor stimulation produces analgesia by inhibition of presynaptic neurotransmitter release, decreased activity evoked postsynaptic hyperpolarization and by disinhibition of inhibitory interneurons (Berger 2005).

Actually, we have not studies on human or animal for evaluation the postoperative analgesic effects of the combination dexmedetomidine with gabapentin. The aim of this study was evaluated the analgesics effect of this combination and compared with the postoperative analgesic effects offered by the combination fentanyl with gabapentin.

Materials and Methods

Animals

The experiment was performed on twenty client-owned female dogs weighing 18.3 ± 2.1 kg (mean \pm SEM) with aged between 2.5 ± 0.3 years referred for elective ovariohysterectomy to the Small Animal Veterinary Hospital of the University of the State of Mexico. The project was approved by the ethics committee of the Faculty of Veterinary Medicine of the Autonomous University of Mexico State and the consent of the owners. The dogs were previously determined as ASA I (American Society of Anesthesiologists)

according to clinical history, physical examination, urinalysis, serum chemistry and hematological analysis.

Anesthetic procedure

Food was withheld for at least 12 h while water withdrawal only 3 h before anesthesia. The cephalic vein was catheterized with a 20-gauge catheter and a sodium chloride 0.9% solution was infused intravenously at $5 \text{ ml k}^{-1} \text{ h}^{-1}$. The anesthetic plane induction was performed through IV administration of propofol (1% Fresofol, Fresenius Kabi, Graz, Austria) at 6 mg k^{-1} . Dogs were immediately intubated with an endotracheal tube and this was connected to a semicircular breathing system. Anesthetic plane was maintained with isoflurane (Isoflor, Abbott Laboratories Ltd, Kent, Uk) diluted in 100% oxygen at a flow of 2 L min^{-1} and with an end-tidal isoflurane concentration (FetIso) of 1.3 ± 0.2 . Normocapnia [FetCO₂ = 35-45 mmHg (4.6-6.0 kPa) was maintained with intermittent positive pressure ventilation (IPPV). Through a monitor vital signs (Surgivet[®] V9212SR 2009-01, Smith Medical PM, Inc Waukesha, WL 53186 USA), heart rate (HR), oxygen saturation (SpO₂), non invasive blood pressure (NIBP) and esophageal temperature were monitored during anesthesia. The temperature was maintained at $38.0 \pm 0.4 \text{ }^{\circ}\text{C}$ with the aid of a thermal rug of water circulation. The end-tidal isoflurane concentration (FetIso) and the fractional end-tidal carbon dioxide (FetCO₂) were constantly evaluated with mass spectrometry (Dräger Vamos, Dräger Medical GmbH 23542 Lübeck, Germany).

Experimental groups

Group I (Fentanyl group): After induction anesthesia, this group received a fentanyl (Fenodid, PiSA laboratories, Guadalajara, México) loading IV dose $2 \mu\text{g kg}^{-1}$ followed by a continuous rate infusion (CRI) of $5\text{-}10 \mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ during anesthesia, based on the response to surgical stimulation.

Group II (Dexmedetomidine group): After induction anesthesia, this group received a dexmedetomidine (Dexdomitor, Orion Corporation, Espoo, Finland) loading IV dose $2 \mu\text{g kg}^{-1}$ given slowly for at least 10 min followed by a CRI of $2\text{-}3 \mu\text{g k}^{-1} \text{h}^{-1}$ during anesthesia, based on the response to surgical stimulation.

Group III (Fentanyl plus Gabapentin group): This group was administered with 10 mg kg^{-1} gabapentin (Neurotin, Pfizer, Toluca, México) every 8 h (only three times). The first gabapentin dose was administered 2 h before surgery procedure. After induction anesthesia this group received a fentanyl loading IV dose $2 \mu\text{g kg}^{-1}$ followed by a continuous rate infusion (CRI) of $5\text{-}10 \mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ during anesthesia.

Group IV (Dexmedetomidine plus Gabapentin): This group was administered with 10 mg kg^{-1} gabapentin every 8 h (only three times). The first gabapentin dose was administered 2 h before surgery procedure. After induction anesthesia this group received a

dexmedetomidine loading IV dose $2 \mu\text{g kg}^{-1}$ given slowly for at least 10 min followed by a CRI of $2\text{-}3 \mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ during anesthesia.

The start of the surgery was performed 20 min after starting the CRI of fentanyl or dexmedetomidine as appropriate to the group.

Pain evaluation

Pain assessment was performed at 2, 4, 6, 8 and 12 h postoperative and finally a general evaluation, through dynamic interactive visual analogue scale (DIVAS) (0-100 mm; 0 = no pain and 100 = worst pain). Patients showing scores above 50 were excluded from subsequent evaluations and received rescue medication based IV administration 0.2 mg kg^{-1} of tramadol (Tradol, Grünenthal Pharma, México, México) and IV Meloxicam to 2 mg kg^{-1} (Meloxivet, Pet's Pharma, Estado de México, México).

Statistical Analysis

Data was analyzed as a completely randomize design of four treatment groups (5 animals of each). Data are expressed as mean \pm standard error. Statistical analysis was performed using the statistical program GraphPad Prism 5.0. The normal distribution was checked using the Kolmogorov-Smirnov test. Statistical differences between groups were determined by one-way analysis of variance [ANOVA, $\chi_{ij} = \mu + (\mu_i - \mu) + (\chi_{ij} - \mu_i)$], followed by

the Student–Newman–Keuls' test and Wilcoxon test. For all comparisons $P < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

Patients enrolled in this study were comparable in age, weight, time of anesthesia recovery, heart rate, temperature, systolic, diastolic and mean blood pressure and ASA I physical status (Table 1).

DIVAS Pain Score

Patients of group I (Fentanyl group) exceeded 50 points on the pain scale 2 h after surgery, showing a poor analgesia, therefore received rescue medication and were excluded for the following evaluations. In the same time, the group II score (Dexmedetomidine group) was lower (42.0 ± 4.8) than the group I ($P < 0.05$). However to this evaluation time, the best analgesia was obtained from groups III (Fentanyl plus Gabapentin; 22.0 ± 2.0) and IV (Dexmedetomidine plus Gabapentin; 14.0 ± 9.2) ($P < 0.05$). Differences between groups III and IV were not statistically difference (Table 1).

Patients of group IV, at 4 h after surgery, showed the best analgesia (7.5 ± 2.5) compared with group II (37.5 ± 2.5) and III (22 ± 4.8) ($P < 0.05$). In the same way, the score group III was lower than the score group II, while at 6 h after surgery, the group II lost suitable analgesia (53.3 ± 6.6) needed rescue analgesia, meanwhile the analgesic effect on the group

IV (7.5 ± 2.5) was better than the group III (18 ± 2.0) ($P < 0.05$). Finally the group IV (7.5 ± 2.5) reached the maximum possible analgesia effect at this evaluation time (Table 1).

In the end of evaluations (*i.e.*, at 8 and 12 h postoperative) both group III and IV decreased levels analgesia, but still effective even, without differences between them (Table 1).

In contrast was observed the administration of a single analgesic not provide acceptable pain management (Table 1).

DISCUSSION

In our study, in general the combination of dexmedetomidine with gabapentin (Group IV) appears to provide a better analgesia than the remaining groups. The analgesic effect of this combination could be potentiated due to the mechanism of action of each drug. One of these mechanisms becomes relevant, it comes that gabapentin exerts its effect on the spinal cord. Apparently gabapentin reduces the entry of inhibitory impulses to neurons of *Locus Coeruleus* promoting the activation of the noradrenergic neurons, which in turn activate α_2 -adrenergic receptors on the spinal cord (Hayashida *et al.* 2007; Hayashida *et al.* 2008). Studies carried out by Zhang *et al.* (2009) on mononarthritic rats models, found that gabapentin and dexmedetomidine combinations in low doses generate a potent antihyperalgesic effect in magnitude and duration without affecting the behavior. In another study, Yamama *et al.* (2010) they found that the combination of gabapentin and clonidine was able to reduce the allodynia in models of spinal nerve ligation in rats. Results of these

studies suggest that the administration of gabapentin with agonists α_2 -adrenergic receptors produce a synergistic analgesic effect. This could explain the results obtained in our study.

In the group II, we find that the combination of fentanyl with gabapentin (group II) also improved the intensity and duration of analgesia compared to the control group (Group I).

In a similar manner, some reports indicate that gabapentina enhances the analgesic effects of morphine (Li *et al.* 2006; Yaksh 2006). Further human studies between 2002 y 2007 was noted that gabapentin administered as preoperative reduced by up 84% the opiates consumption (Clivatti *et al.* 2009) and associated to a possible synergism and prevention to the opiates tolerance (Ho *et al.* 2006). It was suggested that Gabapentin may enhance the effects of opioids through several mechanisms, which include the modulation of NMDA receptors, inhibiting glutamate release, promoting the activation of noradrenergic descending inhibitory pathway, and interaction of gabapentin with VGCC, because it has been observed that some blockers these channels improve the effects of morphine (Fukuizumi *et al.* 2003; Park & Luo 2010; Pollin *et al.* 2011).

In reference to the group II, the bitches had an adequate analgesic effect at 4 h, possibly due to the single bolus dose of dexmedetomidine after administration, and the short analgesic effect. However if administered dose by continuous infusion, the analgesic effect could be more sustainable (Lin *et al.* 2008; Valtolina *et al.* 2009). Nevertheless, it was found that human the cognitive properties are retrieved around 4 h after administration of

dexmedetomidine (Gertler *et al.* 2001; Ribeiro-Villela & do Nascimento-Júnior 2003). The use of dexmedetomidine, is that possess anxiolytic, sedative, and analgesic properties, well as sparing effects on consumption of anesthetics. However depending on the dose used, may generate significant cardiovascular effects such as arrhythmias, decreased cardiac output, and an increase of vascular resistance (Lin *et al.* 2008). Furthermore, dexmedetomidine continuous infusion at $3 \mu \text{ kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ combined with isoflurane has proved to be an effective technique of balanced anesthesia, and also reduce the isoflurane MAC up to 60% (Pascoe *et al.* 2006; Uilenreef *et al.* 2008).

The pain score experienced by patients of the group I, was related to the pharmacological characteristics of fentanyl, as it was only provides about 15 - 20 min of analgesia, so it was preferred to administer in continuous infusion (Dyson 2008).

Although fentanyl had good effects tranquilizer and painkillers and a wide margin of safe (Kukanich & Clark, 2012), it cannot provide adequate postoperative analgesia after its retirement.

We considered that the combination of different analgesic drugs that interact at various levels in the pain pathways seems to be the best choice for postoperative pain management, since these drugs could present additive or synergic effects that decrease the doses of each and their its side effects. We also considered that the combination of dexmedetomidine and gabapentin represent a new potential alternative for the postoperative pain management as well as security in their handling.

Table 1. Influence of the combinations of gabapentin with fentanyl and gabapentin with dexmedetomidine on some clinical parameters and DIVAS score in dogs.

Variable	Groups (means)				SEM	P value
	I	II	III	IV		
<i>Demographic data</i>						
Age (years)	2.7	3.5	2.3	1.5	0.72	0.45
Body weight (kg)	11.2	20.8	21.8	19.4	3.9	0.31
<i>Clinical measurements during anesthesia</i>						
Systolic blood pressure (mmHg)	106.9	123.6	111.7	120.9	5.95	0.31
Diastolic blood pressure (mmHg)	63.9	76.1	61.9	75.1	6.12	0.41
Mean Blood pressure (mmHg)	78.2	91.9	78.5	90.3	5.9	0.37
Heart rate (bpm)	104.9	81.4	99.6	74.8	7.3	0.42
Temperature (⁰ C)	37.8	38.4	37.8	38.0	0.16	0.056
Time of recovery (min)	8.0	8.6	11.0	13.0	1.79	0.53
<i>DIVAS scores</i>						
2 h	62 ^a	42 ^b	22 ^c	14 ^c	5.26	0.009
4 h	no	37.5 ^a	22 ^b	7.5 ^c	3.2	0.012
6 h	no	53.3 ^a	18 ^b	7.5 ^c	3.7	0.001
8 h	no	no	14 ^a	10 ^a	4.04	0.511
12 h	no	no	18 ^a	10 ^a	3.04	0.19

Group I (Fentanyl). Group II (Dexmedetomidine), Group III (Fentanyl plus Gabapentin) and Group IV (Dexmedetomidine plus Gabapentin).

no, It was not a pain score because the group received rescue medication and it was not included in the statistical analysis with the other experimental groups.

^{a,b,c} Different superscripts following means within the same row indicate differences ($P < 0.05$).

Tabla 1. Influencia de las combinaciones gabapentina con fentanilo y gabapentina con dexmedetomidina sobre algunos parámetros clínicos y escala DIVAS en perros.

Variable	Grupos (medias)				EE M	Valor P
	I	II	III	IV		
<i>Datos demográficos</i>						
Edad (años)	2.7	3.5	2.3	1.5	0.72	0.45
Peso corporal (kg)	11.2	20.8	21.8	19.4	3.9	0.31
<i>Mediciones clínicas durante la anestesia</i>						
Presión arterial sistólica (mmHg)	106.9	123.6	111.7	120.9	5.95	0.31
Presión arterial diastólica (mmHg)	63.9	76.1	61.9	75.1	6.12	0.41
Presión arterial media (mmHg)	78.2	91.9	78.5	90.3	5.9	0.37
Frecuencia cardiaca (lpm)	104.9	81.4	99.6	74.8	7.3	0.42
Temperatura (°C)	37.8	38.4	37.8	38.0	0.16	0.056
Tiempo de recuperación (min)	8.0	8.6	11.0	13.0	1.79	0.53
<i>Puntos de dolor en la escala DIVAS</i>						
2 h	62 ^a	42 ^b	22 ^c	14 ^c	5.26	0.009
4 h	no	37.5 ^a	22 ^b	7.5 ^c	3.2	0.012
6 h	no	53.3 ^a	18 ^b	7.5 ^c	3.7	0.001
8 h	no	no	14 ^a	10 ^a	4.04	0.511
12 h	no	no	18 ^a	10 ^a	3.04	0.19

Grupo I (Fentanilo). Grupo II (Dexmedetomidina), Grupo III (Fentanilo plus Gabapentina) and Grupo IV (Dexmedetomidina plus Gabapentina).

no, No existe puntuación en la escala del dolor debido a que se administró medicación de rescate y por tanto fue excluido del análisis estadístico.

^{a,b,c} Los diferentes superíndices sobre las medias en la misma fila indica diferencia significativa ($P < 0.05$).

CAPÍTULO VIII

Discusión general

En los resultados de nuestro estudio, la combinación de dexmedetomidina con gabapentina (grupo *G Gbp+Dex*) proporciona una mejor analgesia que en el resto de los grupos. El efecto analgésico de esta combinación podría estar potenciado por el mecanismo de acción individual de cada una de estas drogas. Uno de los mecanismo que cobra relevancia, es aquel que la gabapentina ejerce sobre la médula espinal, ya que la gabapentina reduce la entrada de impulsos inhibitorios a las neuronas del *Locus Coeruleus* favoreciendo la activación de las neuronas noradrenérgicas, quienes a su vez activan los receptores α_2 adrenérgicos a nivel de la médula espinal (Hayashida et al., 2007; Hayashida et al., 2010).

Estudios realizados por Zhang et al., (2009) en modelos de monoartritis en ratas, encontraron que la combinación de gabapentina y dexmedetomidina a dosis bajas generó un potente efecto antihiperálgico en magnitud y duración, sin afectar su comportamiento. En otro estudio Yamama et al., (2010), encontraron que la combinación de gabapentina con clonidina es capaz de reducir la alodinia en modelos de ligadura del nervio espinal en ratas. Los resultados de ambos estudios, indican que la administración de gabapentina con agonistas de los receptores α_2 adrenérgicos genera un efecto analgésico sinérgico. Lo que podría explicar los resultados obtenidos en nuestro estudio.

En el grupo *Gbp+F*, encontramos que la combinación de fentanilo con gabapentina también mejoro la calidad y duración de la analgesia, en comparación al grupo control con fentanilo. De manera similar, reportes indican que la gabapentina mejora los efectos analgésicos de la morfina en el dolor neuropático en animales (Li et al., 2006; Yaksh, 2006). Además, en estudios realizados en seres humanos, se observó que la gabapentina administrada de forma preoperatoria redujo hasta en un 82.4% el consumo de opiáceos (Clivatti et al., 2009), efecto asociado a un posible sinergismo y a la prevención de la tolerancia a los opiáceos (Ho et al., 2006). Se cree que la gabapentina podría potenciar los efectos de los opiáceos a través de diversos mecanismos, entre los que se incluyen la modulación de los receptores NMDA, inhibición de la liberación de glutamato, activación de la vía inhibitoria noradrenérgica descendente y a la interacción de la gabapentina con los canales de calcio, ya que se ha observado que algunos bloqueadores de estos canales mejoran los efectos de la morfina (Fukuizumi et al., 2003; Park and Luo, 2010; Pollin et al., 2011).

La dexmedetomidina En el caso del grupo *Dex*, los perros tuvieron un adecuado efecto analgésico por 4 hrs, hecho que se debe a que la administración en infusión continua aumenta el tiempo del efecto analgésico (Lin et al., 2008; Valtolina et al., 2009).

Se ha demostrado que las propiedades cognitivas, en seres humanos después de la administración de una dosis de dexmedetomidina, se recuperan alrededor de las 4 horas siguientes a la administración (Gertler et al., 2001; Ribeiro y do Nascimento, 2003).

Aunque no fue el objetivo de este estudio la recuperación de los pacientes que recibieron dexmedetomidina sola o con gabapentina, el tiempo de recuperación osciló entre 15 y 45 minutos.

Una ventaja del uso de la dexmedetomidina, es que posee propiedades ansiolíticas, sedantes y analgésicas, así como disminuir de manera considerable los requerimientos de los anestésicos endovenosos e inhalatorios. La concentración alveolar mínima de isoflurano puede disminuir hasta en un 60% (Lin et al., 2008).

Dependiendo de la dosis, la dexmedetomidina puede generar efectos cardiovasculares significativos, como arritmias, disminución del gasto cardíaco e incremento de la resistencia vascular. También, la dexmedetomidina en infusión continua a $3\mu\text{ kg}^{-1}\text{h}^{-1}$ combinada con isoflurano, ha demostrado ser una técnica eficaz de anestesia balanceada. Además, la dexmedetomidina ha logrado reducir la concentración alveolar mínima del isoflurano hasta en un 60% (Pascoe et al., 2006; Uilenreef et al., 2008).

Respecto al grupo fentanilo (F), el puntaje en la escala del dolor que mostraron las perras, se relaciona a las características farmacológicas del fentanilo, ya que aunque este tiene un inicio de acción rápido, el tiempo de analgesia que brinda después de la administración de una dosis única es de alrededor 20 minutos; por tanto, su administración se prefiere a través de infusión continua (Dyson, 2008a; 2008b). En resumen, aunque el fentanilo tiene efectos tranquilizantes y analgésicos en perros y un amplio margen de seguridad con mínimos efectos cardiovasculares y respiratorios (Kukanich y Clark, 2012), no es capaz de brindar analgesia postoperatoria una vez que éste deja de ser administrado.

CAPÍTULO IX

Conclusiones generales

De los resultados obtenidos y en las condiciones determinadas en nuestro estudio, realizado en ovariectomía electiva en perras, podemos extraer las siguientes conclusiones:

- 1- La administración transquirúrgica de fentanilo y dexmedetomidina como agentes únicos, para el manejo del dolor postquirúrgico, resulta en una analgesia postquirúrgica inadecuada, resultando importante la administración de analgésicos de rescate.
- 2- La gabapentina, al ser coadministrada con fentanilo o con dexmedetomidina, potencializa el efecto analgésico de cada uno de estos fármacos, posiblemente este efecto, es debido a los diferentes mecanismos de acción, de cada uno de estos fármacos a diferentes niveles sobre las vías del dolor. Además, la adición de la gabapentina, logró aumentar el tiempo del efecto analgésico postquirúrgico, tanto del fentanilo como de la gabapentina.
- 3- La analgesia generada por la combinación de gabapentina con dexmedetomidina, fue la combinación más eficaz para controlar el dolor posquirúrgico, lo que hace de ésta combinación una alternativa en el manejo de la analgesia multimodal y preventiva.

Referencias bibliográficas

1. Abdelmaged W.A., Elquesny K.M., Shabana R.I., Abushama S.M., Nassar A.M., 2011. Analgesic Properties of a dexmedetomidine infusion after uvulopalatopharyngoplasty in patients with obstructive sleep apnea. *Saudi Journal of Anesthesia* 5, 150-156.
2. Adachi Y.U., Nishino J., Suzuki K., Obata Y., Doi M., Sato S., 2007. Letters to editor: Preemptive analgesia by preoperative administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Journal of Anesthesia* 21, 294.
3. Afonso J., Reis F., 2012. Dexmedetomidine: current role in anesthesia and intensive care. *Revista Brasileira de Anestesiologia* 62, 118-133.
4. Almeida T.F., Roizenblatt S., Tufik S., 2004. Afferent pain pathways: a neuroanatomical review. *Brain Research* 1000, 40-56.
5. Arner S., Meyerson B., 1988. Lack of analgesic effect of opioids on neuropathic and idiopathic forms of pain. *Pain* 33, 11-23.
6. Backjona M., Beydoun A., Edwards K.R., 1998. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a ran-domized controlled trial. *Journal of the American Medical Association* 280, 1831-1836.
7. Bagatini, A., Gomes, C.R., Zanettini M.R., Rezer G., 2002. Dexmedetomidine: pharmacology and clinical application. *Revista Brasileira de Anestesiologia* 52, 606-617.
8. Baron R., 2006. Mechanisms of disease: neuropathic pain a clinical perspective. *Nature Clinical Practice Neurology* 2, 95-106.
9. Baron R., Binder A., Wasner G., 2010. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatments. *The Lancet Neurology* 9, 807-819.
10. Bauer C.S., Nieto-Rostro M., Rahman W., Tran-Van-Minh A., Ferron L., Douglas L., Kadurin I., Ranjan Y.S., Fernandez-Alacid L., Millar N.S., Dickenson A.H., Lujan R., Dolphin A.C., 2009. The increased trafficking of the calcium channel subunit $\alpha_2\delta$ -

- 1 to presynaptic terminals in neuropathic pain is inhibited by the $\alpha_2\delta$ ligand pregabalin. *The Journal of Neuroscience* 29, 4076-4088.
11. Bauquier S.H., Hypotension and pruritos induced by neuroaxial anesthesia in cat. *Australian Veterinary Journal* 90, 402-403.
 12. Beaupre L.A., Johnston D.B., Dieleman S., Tsui B., 2012. Impact of preemptive multimodal analgesia plus femoral nerve blockade protocol in rehabilitation, hospital length of stay, and postoperative analgesia after total primary total knee arthroplasty: a controlled clinical pilot study. *The Scientific World Journal* 2012, 1-6.
 13. Becker D.E., Reed K.L., 2012. Local anesthetics: review of pharmacological considerations. *Anesthesia Progress* 59, 90-102.
 14. Benyamin R., Trescot A.M., Datta S., Buenaventura R., Adlaka R., Sehgal N., Glaser S.E., Vallejo R., 2008. Opioid complications and side effects, *Pain Physician*, S105-S120.
 15. Berg A.P., Rosenquist R.W., 2007. Complications of peripheral nerve blocks. *Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management* 11, 133-140.
 16. Berger J.M., 2005. Opioids in anesthesia. *Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain* 24, 108-119.
 17. Blandszun G., Lysakowsky C., Elia N., Tramér M.R., 2012. Effect of perioperative systemic α_2 agonists in postoperative morphine consumption and pain intensity. *Anesthesiology* 116, 13312-1322.
 18. Bone M., Critchley P., Buggy D.J., 2002. Gabapentin in postamputation phantom limb pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 27, 481-486.
 19. Bonica J.J., 1990. The management of pain. Philadelphia; Lea & Febiger, pp. 20-21.
 20. Boroujerdi A., Zeng J., Sharp K., Kim D., Steward O., Luo Z.D., 2010. Calcium channel alpha-2-delta-1 protein upregulation in dorsal spinal cord mediates spinal cord injury induced neuropathic pain states. *Pain* 152, 649-655.
 21. Buback J.L., Boothe H.W., Carroll G.L., 1996. Comparison of three methods for relief of pain after ear canal ablation in dogs. *Veterinary Surgery* 25, 380-385.
 22. Burke S., Shorten G.D., 2009. When pain after surgery doesn't go away. *Biochemical Society Transactions* 37, 318-322.

23. Buvanendran A., Reuben S.S., Kroin J.S., 2007. Recent advances in nonopioid analgesic for acute pain management. *Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management* 11, 19-26.
24. Buvanendran A.B., 2008. Regional anesthesia and analgesia: prevention of chronic pain. *Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management* 12, 199-202.
25. Calvino B., Grilo R.M., 2006. Central pain control. *Join Bone Spine* 73, 10-16.
26. Campbell R.L., Saxen M.A., 1994. Respiratory effects of a balanced anesthetic technique-revisited fifteen years later. *Anesthesia Progress* 41, 1-5.
27. Cashmore R.G., Harcourt-Brown T.R., Freeman P.M., 2009. Clinical diagnosis and treatment of suspected neuropathic pain in three dogs. *Australian Veterinary Journal* 87, 45-50.
28. Cathcar C.J., Brainard B.M., Reynolds L.R., Al-Nadaf S., Budsberg S.C., 2012. Lack of inhibitory effect of acetylsalicylic acid and meloxicam on whole blood platelet agregation in cats. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 22, 99-106.
29. Catterall W.A., Perez-Reyes E., Snutch T.P., Striessnig J., 2005. International Union of Pharmacology. XLVIII. Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated calcium channels. *Pharmacological Reviews*. 57, 411-425.
30. Cerveró F., 1986, Neurophysiological aspects of pain and pain therapy. In: *The therapy of pain*, Swerdlow, Lancaster: MTP Press, pp. 1-29.
31. Chandrakantan A., Glass P.S.A., 2011. Multimodal therapies for postoperative nausea and vomiting, and pain. *British Journal of Anesthesia* 107, i27-i40.
32. Chemin J., Traboulsie A., Lory P., 2006. Molecular pathways underlying modulation of T-type calcium channels by neurotransmitters and hormones. *Cell Calcium* 40, 121-134.
33. Chun-Ying L., Xiu-Lin Z., Matthews E.A., Kang-Wu L., Kurwa A., Boroujerdi A., Gross J., Gold M.S., Dickenson A.H., Feng G., Luo Z.D., 2006. Calcium channel $\alpha_2\delta_1$ subunit mediates spinal hyperexcitability in pain modulation. *Pain* 125, 20-34.
34. Clivatti J., Kimino S. R., Machado I. A., 2009. Review of the use of gabapentin in the control of postoperative pain. *Revista Brasileira de Anestesiologia* 59, 87-98.
35. Coderre, T.J., Kumar, N., Lefebvre, C.D., Yu, J.S.C., 2005. Evidence that gabapentin reduce neuropathic pain by inhibiting the spinal release of glutamate. *Journal of Neurochemistry* 94, 1131-1139.

36. Cormack J.R., Orme R.M., Costello T.G., 2005. The role of α_2 -agonists in neurosurgery. *Journal of Clinical Neuroscience* 12, 375-378.
37. Cullen M.L., Staren E.D., el Ganzouri A., Logas W.G., Ivankovitch A.D., Economov S.G., 1985. Continuous epidural infusion for analgesia after major abdominal operations. *Surgery* 98, 718-728.
38. Cundy K.C., Branch R., Chernov-Rogan T., Dias T., Estrada T., Hold K., Koller K., Liu X., Mann A., Panuwat M., Raillard S.P., Upadhyay S., Wu Q.Q., Jia-Ning X., Yan H., Zerangue N., Zhou C.X., Barrett R.W., Gallop M.A., 2004. XP13512 [(\pm)-1-((α -Isobutanoyloxyethoxy)carbonyl) aminomethyl)-1-cyclohexane Acetic Acid], a novel gabapentin prodrug: I. design, synthesis, enzymatic conversion to gabapentin, and transport by intestinal solute transporters. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 311, 315-323.}
39. Dahl J.B., Møiniche S., 2004. Pre-emptive analgesia. *British Medical Bulletin* 71, 13-27.
40. Dahl V., Raeder J.C., 2000. Non-opioid postoperative analgesia. *Acta anesthesiologica Scandinavica* 44, 1191-1203.
41. Dahl V., Ernoe P.E., Steen T., Raeder J.C., White P.F., 2000. Does ketamine have preemptive effects in women undergoing abdominal hysterectomy procedures? *Anesthesia & Analgesia* 90, 1419-1422.
42. Davies A., Hendrich J., Tan V.M.A., Wratten J, Douglas L., Dolphin A.C., 2007. Functional biology of the $\alpha 2\delta$ subunits of voltage-gated calcium channels. *Trends in pharmacological Science* 28, 220-228.
43. Davis J.L., Posner L.P., Elce Y., 2007. Gabapentin for the treatment of neuropathic pain in a pregnant horse. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 231, 755–758.
44. De Jongh K.S., Warner C., Caterrall W.A., 1990. Subunits of purified calcium channels. Alpha 2 and delta are encoded by the same gene. *The Journal of Biological Chemistry* 5, 14738-14741.
45. De Kock M.F., Lavand´homme P.M., 2007. The clinical role of NMDA receptor antagonists for the treatment of postoperative pain. *Best Practice & Research Clinical Anesthesiology* 21, 85-91.
46. Dhir S., Ganapathy S., Lindsay P., Athwal G.S., 2007. Case report: Ropivacaine neurotoxicity al clinical does in interscalene brachial plexus block. *Canadian Journal of Anesthesia* 54, 912-916.

47. Dickenson A., 2010. The neurobiology of chronic pain states. *Anesthesia and Intensive Care Medicine*. 12, 5-8.
48. Dirikolu, L., Dafalla, A., Ely, K.J., Connerly A. N., Jones, C.N., ElkHoly, H., Lehner, A.F., Thompson, K., Tobin, T., 2008. Pharmacokinetics of gabapentin in horses. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 31, 175-177.
49. Dirks J., Fredensborg B.B., Christensen D., 2002. A randomized study of the effects of single dose gabapentin versus placebo on postoperative pain and morphine consumption after mastectomy. *Anesthesiology* 97, 560–564.
50. Dolphin A.C., 2009. Calcium channel diversity: multiple roles of calcium channels subunits. *Current Opinion in Neurobiology* 19, 237-244.
51. Dooley D.J., Taylor C.P., Donevan S., Feltner D., 2006. Ca²⁺ channel $\alpha 2\delta$ ligands: novel modulators of neurotransmission. *TRENDS in Pharmacological Sciences*. 28, 75-82.
52. Driessen B., 2007. Pain: From Sing to Disease. *Equine Practice* 6, 120-125.
53. Dunwoody, C.J., Krenzischek, D.A., Pasero, C., Rathmell, J.P., Polomano, R.C., 2008. Assessment, physiological monitoring, and consequences of inadequately treated acute pain. *Journal of PeriAnesthesia Nursing* 23, S15-S27.
54. Dyson D. H., 2008a. Analgesia and chemical restraint for the emergent veterinary patient. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 38, 1329-1352.
55. Dyson D. H., 2008b. Perioperative pain management in veterinary patients. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 38, 1309-1327.
56. Elvir-Lazo O.L., White P.F., 2010. The role of multimodal analgesia in pain management after ambulatory surgery. *Current Opinion in Anesthesiology* 23, 697-703.
57. Enderle A.K., Levionnois O.L., Kuhn M., Schatzmann U., 2008. Clinical evaluation of katamine and lidocaine intravenous infusions to reduce isoflurane requirements in horses under general anesthesia. *Veterinary Anesthesia and Analgesia* 35, 297-305.
58. Feng Y., Cui M., Willis W.D., 2003. Gabapentin markedly reduces acetic acid-induced visceral nociception. *Anesthesiology* 98, 729-33.
59. Field M.J., Oles R.J., Lewis A.S., 1997. Gabapentin (neurontin) and S-(+)-3-isobutylgaba represent a novel class of selective antihyperalgesic agents. *British Journal of Pharmacology* 121, 1513–1522.

60. Fink R., 2000. Pain assessment: the cornerstone to optimal pain management. Baylor University Medical Center Proceedings 13, 236-239.
61. Fornasari D., 2012. Pain mechanisms in patients whit chronic pain. Clinical Drug Investigation. 32, 45-52.
62. Fossat Pa., Dobremez E., Bouali-Benazzouz R., Favereaux A., Bertrand S.S., Kill K., Léger C., Jean-René C., Langel Ü., Landry M., Nagy F., 2010. Knockdown of L calcium channel subtypes: differential effects in neuropathic pain. The Journal of Neuroscience 30, 1073-1085.
63. Fox S.M., 2010. Chronic pain in small animal medicine. Manson Publishing Lt, Barcelona, Spain, Chapter 1, pp. 11-73.
64. Fukuizumi T., Ohkubo T., Kitamura K., 2003. Spinally delivered N-, P/Q- and L-type Ca^{2+} -channel blockers potentiate morphine analgesia in mice. Life Science 73, 2873-2881.
65. Gärtner R., Kroman N., Callesen T., Kehlet H., 2010. Multimodal prevention of pain, nausea and vomiting after breast cancer surgery. Minerva Anestesiologia 76, 805-813.
66. Gärtner R., Kroman N., Callesen T., Kehlet H., 2010. Multimodal prevention of pain, nausea and vomiting after breast cancer surgery. Minerva Anestesiologia 76, 805-813.
67. Gaynor J.S., Muir W.W., 2009. Physiology and pathophysiology of pain. In: Handbook of Veterinary Pain Management. Mosby El Sevier, Second Edition., St. Louis, Missouri, EE.UU., Chapter 2, pp. 13-41.
68. Gaynor J.S., Muir W.W., 2009a. Other drugs used to treat pain. In: Handbook of Veterinary Pain Management. Mosby El Sevier, Second Edition., St. Louis, Missouri, EE.UU., Chapter 14, 260-276.
69. Gertler R., Brown C., Mitchell D.H., Silvius E.N., 2001. Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent. Baylor University Medical Center Proceedings 14, 13-21.
70. Gilron I., Biederman J., Jhamandas K., 2003. Gabapentin blocks and reverses antinociceptive morphine tolerance in the rat paw pressure and tail flick tests. Anesthesiology 98, 1288-1292.
71. Greenwood-Van M.B., Gardner C.J., Little P.J., Hicks G.A., Dehaven-Hudkins D.L., 2004. Preclinical studies of opioids and opioid antagonist on gastrointestinal function. Neurogastroenterology and Motility 16, 46-53.

72. Grosu, I., Lavand'homme, P., 2010. Use of dexmedetomidine for pain control. *Medicine Reports* 2, 1-4.
73. Grover V.K., Mathew P.J., Yaddanapudi S., 2009. A single dose of preoperative gabapentin for pain reduction and requirement of morphine after total mastectomy and axillary dissection: randomized placebo-controlled double-blind trial. *Journal of Postgraduate Medicine* 55, 257-260.
74. Grubb T., 2010. Chronic neuropathic pain in veterinary patients. *Topics in Companion Animal Medicine* 25, 45-52.
75. Gurney M.A., 2012. Pharmacological options for intra-operative and early postoperative analgesia: an update. *Journal of Small Animal Practice* 53, 377-386.
76. Hans-Georg S., Schmelz M., Tegeder I., 2006. Pathophysiology and treatment of pain in joint disease. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 58, 323-342.
77. Hayashida K., DeGoes S., Curry G., Eisenach J.C., 2007. Gabapentin activates spinal noradrenergic activity in rats and humans and reduces hypersensitivity after surgery. *Anesthesiology* 106, 557-562.
78. Hayashida, K., Obata, H., Nakajima, K., Eisenach, J.C., 2008. Gabapentin acts within the Locus Coeruleus to alleviate neuropathic pain. *Anesthesiology* 109, 1077-1084.
79. Hayashida K., Parker R.A., Eisenach J.C., 2010. Activation of glutamate transporters in the locus coeruleus paradoxically activates descending inhibition in rats. *Brain Research* 1317, 80-86.
80. Hebert C.L., 1948. Balanced anesthesia for thoracoplasty. *Anesthesiology* 9, 537-546.
81. Heck D.A., Bylund D.B., 1997. Mechanism of down-regulation of alpha-2 adrenergic receptor subtypes. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 282, 1219-1227.
82. Heitz C.R., Bence J.R., 2012. Ketamine-induce catalepsy during adult sedation in the emergency department. *The Journal of Emergency Medicine*, 1-3.
83. Hellebrekers J.L., 2000. Pain in animals. In: *Animal Pain: animal pain, a practice-oriented approach to an effective pain control in animals*. First Edition. Van Der Wees, Utrecht, The Netherlands, pp: 11-16.
84. Hidalgo P., Neely A., 2007 Multiplicity of protein interactions of the voltage-gated calcium channel β -subunit. *Cell Calcium* 42, 389-396.

85. Ho K. Y., Gan T. J., Habib A. S., 2006. Gabapentin and postoperative pain – a systematic review a randomized controlled trials. *Pain* 126, 91-101.
86. Iftinca M.C., Zamponi G., 2009. Regulation of neuronal T-type calcium channels. *Trends in Pharmacological Science* 30, 32-40.
87. Jellish W.S., Murdoch J., Leonetti J., 1994. Intraoperative anesthetic management of patients undergoing glomus tumor resection using a low-dose isoflurane-fentanyl technique. *Skull Base Surgery* 4, 82-86.
88. Julius D., Basbaum A.I., 2001. Molecular mechanisms of nociception. *Nature* 413, 203-210.
89. Kandil A.H.A., Hammad R.A.E.A., Shafei M.A.L., Kabarity R.H.E., Ozairy H.S.E.D.E., 2012. Preemptive use of epidural magnesium sulphate to reduce narcotic requirements in orthopedic surgery. *Egyptian Journal of Anesthesia* 28, 17-22.
90. Karunasekara Y., Dulhunty A.F., Casarotto M.G., 2009. The voltage-gated calcium-channel beta subunit: more than just an accessory. *European Biophysics Journal* 39, 75-81.
91. Kelly D.J., Ahmad A., Brull S.J., 2001. Peemptive analgesia I: physiological pathways and pharmacological modalities. *Canadian Journal of Anesthesia* 48, 1000-1010.
92. Klugbauer N., Marais E., Hofmann F., 2003. Calcium Channel $\delta_2\delta$ subunits: differential expression function, and drug binding 35, 639-647.
93. Krenzischek D.A., Dunwoody C.J., Polomano R.C., Rathmell J.P., 2008. Pharmacotherapy for acute pain: implications for practice. *Journal of PeriAnesthesia Nursing*, 23, S28-S42.
94. Kukanich B., Bidgood T., Kanesl O., 2012. Clinical pharmacology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in dogs. *Veterinary Anesthesia and Analgesia* 39, 69-90.
95. Kukanich B., Clark T.P., 2012. The history and pharmacology of fentanyl: relevance to a novel, long-acting transdermal fentanyl solution newly approved for use in dogs. *Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 35, 3-19.
96. Kukanich B., Cohen R.L., 2009. Pharmacokinetics of oral gabapentin in greyhound dogs. *The Veterinary Journal*, 1-3.
97. Kurata J., 2010. Deep hypnosis as a sign of “imbalance” in balanced anesthesia. *Anesthesia & Analgesia* 110, 663-665.

98. Lammintausta R., 1991. The alpha-2 adrenergic drugs in veterinary anesthesia. *Journal of Veterinary Anesthesia and Analgesia* 18, 3-8.
99. Launo C., Bassi C., Spagnolo L., Badano S., Ricci C., Lizzi A., Molinino M., 2004. Preemptive ketamine during general anesthesia for postoperative analgesia in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Minerva Anestesiologica* 70, 727-238.
100. Ledowsky T., Bein B., Hanss R., Paris A., Fudickar W., Scholz J., Tonner P.H., 2005. Neuroendocrine stress response and heart rate variability: a comparison of total intravenous versus balanced anesthesia. *Anesthesia and Analgesia* 101, 1700-1705.
101. Lemke K.A., Creighton C.M., 2010. Analgesia for anesthetized patients. *Topics in Companion Animal Medicine* 25, 70-82.
102. Less P., Landoni M.F., Giraudel J., Touatain P.L., 2004. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in species of veterinary interest. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 27, 479-490.
103. Li C. Y., Zhang X. L., Matthews E. A., Li K. W., Kurwa A., Boroujerdi A., Gross J., Gold M. S., Dickenson A. H., Feng G., Luo Z. D., 2006. Calcium Channel $\alpha_2\delta_1$ subunit mediates spinal hyperexcitability in pain modulation. *Pain* 125, 20-34.
104. Lin G, Y., Robben J.H., Murrell J.C., Aspegren J., McKusick B. C., Hellebrekers L. J., 2008. Dexmedetomidine constant rate infusion for 24 hours during and after propofol or isoflurane anesthesia in dogs. *Veterinary Anesthesia and Analgesia* 35, 141-153.
105. Livingston A., 2010. Pain and analgesia in domestic animals. *Handbook of experimental Pharmacology* 199, 159-189.
106. Low Y., Clarke C.F., Huh B.K., 2012. Opioid-induced hyperalgesia: a review of epidemiology, mechanisms and management. *Singapore Medical Journal* 53, 357-360.
107. Luo D.Z., Chaplan S.R., Higuera E.R., Sorkin L.S., Stauderman K.A., Williams M.E., Yaksh T.L., 2001. Upregulation of dorsal root ganglion $\alpha_2\delta$ calcium channel subunit and its correlation with allodynia in spinal nerve-injured rats. *The Journal of Neuroscience* 21, 1868-1875.
108. Luo Z.D., Calcutt N.A., Higuera E.S., Valder C.R., Song Y.H., Svensson C.I., Myers R.R., 2002. Injury type-specific calcium channel $\alpha_2\delta$ -1 subunit up-regulation in rat neuropathic pain models correlates with antiallodynic effects of gabapentin. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 303, 1199-1205.

109. Mathiesen O., Møiniche S., Dahl J.B., 2007. Gabapentin and postoperative pain: a qualitative and quantitative systematic review, with focus on procedure. *BioMed Central Anesthesiology* 7, 1-15.
110. Mato M., Pérez A., Otero J., Torres M.L., 2002. Dexmedetomidina, un fármaco prometedor. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación* 49, 407-420.
111. Max M.B., 1994. Treatment of post-herpetic neuralgia: antidepressants. *Annals of Neurology* 35, S50-S53.
112. McGeevy, K., Bottros, M.M., Raja, S.N., 2011. Preventing chronic pain following acute pain: risk factors, preventive strategies, and their efficacy. *European Journal of Pain Supplements* 5, 365-376.
113. Menda F., Koner O., Sayin M., 2010. Effects of single-dose gabapentin on postoperative pain and morphine consumption after cardiac surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 24, 808-813.
114. Merskey H.M., 1994. Pain terms. A list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. *Pain*, 209-214.
115. Miljanich G., Rauck R., Saulino M., 2012. Spinal mechanisms of pain and analgesia. *Pain Practice*, 1-17.
116. Millan J.M., 1999. The induction of the pain: an integrative review. *Neurobiology* 57, 1-164.
117. Mitra, S., Chopra, P., 2011. Clarity and anesthetic drugs: a review and an update. *Indian Journal of Anesthesia* 55, 556-562.
118. Murrell, J., Hellebrekers, J.L., 2005. Medetomidine and dexmedetomidine: a review of cardiovascular effects and antinociceptive properties in the dog. *Veterinary Anesthesia and Analgesia* 32, 117-127.
119. Nickel F.T., Seifert F., Lanz S., Maihöfner 2012. Mechanisms of neuropathic pain. *European Neuropsychopharmacology* 22, 81-91.
120. Nikolajsen L., Minella C.E., 2009. Acute postoperative pain as a risk factor for chronic pain after surgery. *European Journal of Pain Supplements* 3, 29-32.
121. Nouette-Gaulain K., Capdevila X., Rossignol R., 2012. Local anesthetic “in situ” toxicity during peripheral nerve blocks: update and mechanisms and prevention. *Current Opinion in Anesthesiology* 25, 589-595.

122. Nowycky M.C., Fox A.P., Tsien R.W., 1985. Three types of neuronal calcium channel with different calcium agonist sensitivity. *Nature* 316, 440-443.
123. Okon T.R., George M.L., 2008. Fentanyl-induced neurotoxicity and paradoxical pain. *Journal Pain and Symptom Management* 35, 327-333.
124. Ossipov M.H., Lai J., King T., Vanderah T.W., Malan T.P., Hruby V.J., Porroteca F., 2004., Antinociceptive and nociceptive actions of opioids. *Journal of Neurobiology* 61, 126-148.
125. Paice J.A., 2007. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and pharmacogenomics of opioids. *Pain management nursing* 8, S2-S5.
126. Pandey C.K, Singhal V., Kumar M., 2005. Gabapentin provides effective postoperative analgesia whether administered pre-emptively or post-incision. *Canadian Journal Anesthesia* 52, 827-831.
127. Papich M.G., 2008. An update on non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in small animals. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice.* 38, 1243-1266.
128. Parikh, H.G., Dash, S.K., Upasani, C.B., 2010. Study of the effect of oral gabapentin used as preemptive analgesia to attenuate post-operative pain in patient undergoing abdominal surgery under general anesthesia. *Saudi Journal of Anesthesia* 4, 137-141.
129. Park, J.F., Luo, Z.D., 2010. Calcium channel functions in pain processing. *Landes Bioscience* 4, 510-517.
130. Pascoe P.J., Raekallio M., Kuusela E., McKusick B., Granholm M., 2006. Changes in the minimum concentration of isoflurane and some cardiopulmonary measurements during three continuous infusion rates of dexmedetomidine in dogs. *Veterinary Anesthesia and Analgesia* 33, 97-103.
131. Pasero C., 2005. Fentanyl for acute pain management. *Journal of PeriAnesthesia Nursing* 20, 279-284.
132. *Pediatrics Anesthesia*, 2012. Good practice in postoperative and procedural pain management, Second Edition. vol. 22, Supplement 1, pp. 1-79.
133. Perl E. R., 2007. Ideas about pain, a historical view. *Neuroscience* 8, 71-80.
134. Perret D., Luo D.Z., 2009. Targeting voltage-gated calcium channels for neuropathic pain management. *Neurotherapeutics* 6, 1-24.

135. Pogatzki-Zahn E. M., Zahn P. K., Brennan T. J., 2007. Postoperative pain-clinical implications of basic research. *Best Practice and Research Clinical Anesthesiology* 21, 3-13.
136. Pollin B., Roy-Ledoux R., le Bars D., Adam F., 2011. Dose-dependent opposite effects of gabapentin on the depressive action of morphine on a C-fiber reflex in the rat. *Neuropharmacology* 61, 551-557.
137. Potter M., Macintire D., 2008. NSAID toxicity in dogs. *Standard of Care: Emergency and Critical Care Medicine* 10, 9-12.
138. Power I., 2011. An update on analgesics. *British Journal of Anaesthesia* 107, 19-24.
139. Pypendop B.H., Ilkiw J.E., 2005. The effects of intravenous lidocaine administration on the minimum alveolar concentration of isoflurane in cats. *Anesthesia y Analgesia* 100, 97-101.
140. Rae H.J., Keun Y.C., Ho K.Y., Seok C.H., Kyung L.W., Soon C.S., Hye M.J., Gyu C.I., Soon C.Y., 2011. Remifentanyl-induced pronociceptive effect and its prevention with pregabalin. *Korean Journal of Anesthesiology* 60, 198-204.
141. Ribeiro S., Prato S.A., Guimarães S.S.R., 2002. Opioids for treating non malignant chronic pain: the role of methadone. *Revista Brasileira de Anestesiologia* 52, 647-651.
142. Ribeiro V.N., do Nascimento J.P., 2003. Dexmedetomidine in anesthesiology. *Revista Brasileira de Anestesiologia* 53, 97-113.
143. Rioja, E., Santos, M., Martínez, T.F., Ibancovich, J.A., Francisco, F.J., 2006. Cardiorespiratory and minimum alveolar concentration sparing effects of a continuous intravenous infusion of dexmedetomidine in halothane or isoflurane-anaesthetized rats. *Laboratory animals* 40, 9-15.
144. Robyn F., Zamponi G., 2010. Calcium channel regulation by RGK proteins. *Channels* 4, 434-439.
145. Rogawski M.A., Löscher W., 2004. The neurobiology of antiepileptic drugs for the treatment of nonepileptic conditions. *Nature Medicine* 10, 685-692.
146. Rorarius, M.G.F., Mennander, S., Suominen, P., Rintala, S., Puura, A., Pirhonen, R., Salmelin, R., Haanpää, M., Kujansuu, E., Yli-Hankala, A., 2004. Gabapentin for the prevention of postoperative pain after vaginal hysterectomy. *Pain* 110, 175-181.
147. Rose M.A., Kam C.A., 2002. Gabapentin: pharmacology and its use in pain management. *Anesthesia* 57, 451-462.

148. Rusy L.M., Hainsworth K.R., Nelson T.J., Czarnecki M.L., Tassone J.C., Thometz J.G., Lyon R.M., Berens R.J., Weisman S.J., 2010. Gabapentin use in pediatric spinal fusion patients: a randomized, double-blind, controlled trial. *Anesthesia & Analgesia* 110, 1393-1398.
149. Sano T., Nishimura R., Kanazawa H., Igarashi E., Nagata Y., Mochizuki M., Susaki N., 2006. Pharmacokinetics of fentanyl after single intravenous injection and constant rate infusion in dogs. *Veterinary Anesthesia and Analgesia* 33, 266-273.
150. Scholz J., Woolf C. J., 2002. Can we conquer pain? *Neuroscience* 5, 1062-1067.
151. Serpell M., 2005. Anatomy, physiology and pharmacology of pain. *Anesthesia and Intensive care Medicine*. 6, 8-10.
152. Seyrek M., Halici Z., Yildiz O., Ulusoy H.B., 2011. Interaction between dexmedetomidine and α -adrenergic receptors: Emphasis on vascular action. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 25, 856-862.
153. Schäfer M., 2010. Opioids in pain medicine. Guide to pain management in low-resource settings, IASP, Seattle, EE.UU., Chapter 7, pp. 35-45.
154. Sills G.J., 2006. The mechanism of action of gabapentin and pregabalin. *Current Opinion in Pharmacology* 6, 108-113.
155. Slingsby, L.S., Taylor, P.M., Murrell, J.C., 2011. A study to evaluate buprenorphine at $40 \mu\text{g kg}^{-1}$ compared to $20 \mu\text{g kg}^{-1}$ as a post-operative analgesic in the dog. *Veterinary Anesthesia and Analgesia* 38, 584-593.
156. Smith L.J., Shih A., Miletic G., Miletic V., 2002. Continual systemic infusion of lidocaine provides analgesia in animal model of neuropathic pain. *Pain* 97, 267-273.
157. Stanford S.C., 1993. Alpha-adrenoreceptor agents in anesthesia: new compound override old problems. *Veterinary Anesthesia and Analgesia* 20, 1-3.
158. Steeds C.E., 2009. The anatomy and physiology of pain. *Surgery* 27, 507-511.
159. Swarm R.A., Karanikolas M., Kalauokalani D., 2001. Pain treatment in the perioperative period. *Current Problems in Surgery* 38, 847-920.
160. Swegle J.M., Logemann C., 2006. Management of common opioid-induced adverse effects. *American Academy of Family Physicians* 74, 1347-1354.
161. Takasusuki, T., Yaksh, T.L., 2011. The effect of intrathecal and systemic gabapentin on spinal substance P release. *Anesthesia and Analgesia* 112, 971-976.

162. Tendillo C.F.J., Santos G.M., 2006. Anestesia equilibrada. En: Manual práctico de anestesia. Boehringer Ingelheim, Madrid, España. p. 18.
163. Tiippana E.M., Hamunen K., Kontinen V.K., Kalso E., 2007. Do surgical patients benefit from perioperative gabapentin/pregabalin?. A systematic review of efficacy and safety. *Anesthesia and Analgesia* 104, 1545-56.
164. To T.P., Lim T.C., Hill S.T., 2002. Gabapentin for neuropathic pain following spinal cord injury. *Spinal Cord* 40, 282-285.
165. Tranquilli W.J., Thurmon J.C., Grimm K.A., 2007. Pain and its management. In: Lumb & Jones, *Veterinary Anesthesia and Analgesia*, Fourth Edition. Blackwell Publishing, Iowa, EE.UU., Chapter 3, pp. 31-57.
166. Turan, A., Karamanlioglu, B., Memis, D., Usar, P., Pamukcu, Z., Türe, M., 2004. The analgesic effects of gabapentin after total abdominal hysterectomy. *Anesthesia and Analgesia* 98, 1370-1373.
167. Tzellos T.G., Papazisiz G., Toulis K.A, Sardeli C., Kouvelas D., 2010. A2δ ligands gabapentin and pregbalin: future implications in daily clinical practice. *Hippokratia* 14, 71-75.
168. Uilenreef J. J., Murrell J. C., McKusick B. C., Hellebrekers L. J., 2008. Dexmedetomidine continuous rate infusion during isoflurane anesthesia in canine surgical patients. *Veterinary Anesthesia and Analgesia* 35, 1-12.
169. Vallejo R., Barkin R., Wang V.C., 2011. Pharmacology of opioids in the treatment of chronic pain syndromes. *Pain Physician* 14, E343-E360.
170. Valtolina, C., Robben, J.H., Uilereef, J., Murrell, J.C., Aspegren, J., McKusick, B.C., Hellebrekers, L.J., 2009. Clinical evaluation of the efficacy and safety of a constant rate infusion of dexmedetomidine for postoperative pain management in dogs. *Veterinary Anesthesia and Analgesia* 36, 369-383.
171. Vinik A., 2005. Clinical Review: Use of antiepileptic drugs in the treatment of chronic painful diabetic neuropathy. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 90, 4936-45.
172. Viñuela-Fernández I., Jones E., Welsh M.E., Fleetwood-Walker M.S., 2007. Pain Mechanisms and their implication for the management of pain in farm and companion animals. *The Veterinary Journal* 174, 227-239.
173. Visser E., Schug S.A., 2006. The role of ketamine in pain management. *Biomedicine and Pharmacotherapy* 60, 34-348.

174. Vollmer K.O., Von Hodenberg A., Kolle E.U., 1986. Pharmacokinetics and metabolism of gabapentin in rat, dog and man. *Arzneimittelforschung Journal* 36, 830–839.
175. Wagner D.S., Brummett C.M., 2006. Dexmedetomidine: as safe as safe can be. *Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain* 25, 77-83.
176. Watanabe S., Pereira J., Janson J., Bruera E., 1998. Fentanyl by continuous subcutaneous infusión for the management of cancer pain: a retrospective study. *Journal of Pain and Symptom Management* 16, 323-326.
177. Wei X., Wei W., 2012. Role of gabapentina in preventing fentanil- and morphine-withdrawal-induced hyperalgesia in rats. *Journal of Anesthesia* 26, 236-241.
178. Weinbroum A.A., 2012. Non-opioid IV adjuvants in the perioperative period: pharmacological and classical aspects of ketamine and gabapentinoids. *Pharmacological Research* 65, 411-429.
179. Weiskopf R.B., 2000. Preemptive analgesia. *Anesthesiology* 93, 1138-1143.
180. White P.F., Kehlet H., Liu S., 2009. Perioperative analgesia: What do we still know? *Anesthesia and Analgesia* 108, 1-4.
181. White P.F., Kehlet H., 2010. Improving postoperative pain management. What are the unresolved issues? *Anesthesiology* 112, 220-225.
182. Wolfe K., Poma R., 2010. Syringomyelia in the Cavalier King Charles spaniel (CKCS) dog. *The Canadian Veterinary Journal* 51, 95–102.
183. Woolf C.J., 1989. Recent advances in the pathophysiology of acute pain. *British Journal of Anesthesia* 63, 139-146.
184. Wu C.L., Raja S.N., 2011. Treatment of acute postoperative pain. *The Lancet* 377, 2215-2225.
185. Yaks, T.J., 2006. Calcium channel as therapeutic targets in neuropathic pain. *The journal of pain* 7, S13-S30.
186. Yamama Y., Nishikawa K., Funao T., Mori T., Asada A., 2010. Intrathecal gabapentin and clonidine synergistically inhibit allodynia in spinal nerve-ligated rats. *Life Sciences* 87, 565-571.
187. Yeager M.P., Glass D.D., Neff R.K., Brinck-johnson T., 1987. Epidural anesthesia and analgesia in high risk surgical patients. *Anesthesiology* 66, 129-736.

188. Yong-Jing G., Ru-Rong J., 2010. Chemokines, neuronal-glia interactions, and central processing of neuropathic pain. *Pharmacology and Therapeutics* 126, 56-68.
189. Yu F.H., Yarov-Yarovoy V., Gutman G.A., and Catterall W.A., 2005. Overview of molecular relationships in the voltage-gated ion channel superfamily. *Pharmacological Reviews* 57(387-395).
190. Yu S.B., 2012. Dexmedetomidine sedation in ICU. *Korean Journal of Anesthesiology* 62, 405-411.
191. Zhang J., Ho K.Y., Wang Y., 2011. Efficacy of pregabalin in acute postoperative pain: a meta-analysis. *British Journal of Anesthesia* 106, 454-462.
192. Zhang, W., Xu, H., Xu, B., Sun, S., Deng, X., Zhang, Y., 2009. Antihyperalgesic effect of system dexmedetomidine and gabapentin in rat model of monoarthritis. *Brain Research* 1264, 57-66.
193. Zimmermann M., 2001. Pathobiology of neuropathic pain. *European Journal of Pharmacology* 429, 23-37.